



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

Дијагностиковање и лечење астме

Београд, 2025



Академија медицинских наука
Српског лекарског друштва



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

Дијагностиковање и лечење астме

Београд, 2025



Академија медицинских наука
Српског лекарског друштва

Подршку Радној групи за израду Националног водича добре клиничке праксе „Дијагностиковање и лечење астме“ пружио је Институт за истраживање и развој добрих пракси *Well-Being International* преко пројекта „Примена норми, стандарда и водича добре клиничке праксе за ефикасну, повезану и синхронизовану интервенцију у раном откривању, дијагностиковању и лечењу астме на сва три нивоа здравствене заштите у Републици Србији“.

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ „Дијагностиковање и лечење астме“

Министарство здравља Републике Србије
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Републичка стручна комисија за пулмологију

Издавач:

Министарство здравља Републике Србије, Београд

Уредник:

Доц. др Сања Хромиш
председник Радне групе за израду водича „Дијагностиковање и лечење астме“

Лектор:

Урош Васиљевић

Дизајн корице и припрема за штампу:

Congress Connecting Media d.o.o, Београд

Штампа:

Intra.net, Београд

Тираж:

100 примерака

ISBN 978-86-82424-11-6

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616.248-07/08(083.1)

ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ и и лечење астме : национални водич добре клиничке праксе / [уредник Сања Хромиш]. - Београд : Министарство здравља Републике Србије, 2025 (Београд : Intra.net). - 162 стр. : граф. прикази, табеле ; 30 cm

Тираж 100. - Стр. 5: Предговор / Љубица Ђукановић. Библиографија уз свако поглавље.

ISBN 978-86-82424-11-6

а) Астма -- Лечење -- Упутства

COBISS.SR-ID 163565577

ПРЕДГОВОР

Национални водичи добре клиничке праксе Министарства здравља Републике Србије су препоруке засноване на доказима које треба да помогну лекарима и осталим здравственим радницима, али и корисницима здравствених услуга, у доношењу најбољих могућих одлука од значаја за очување здравља и дијагностиковање и лечење болести.

Препоруке за клиничку праксу нису новина: оне постоје још од времена Хипократа, који је око 400. године п. н. е. написао Хипократов корпус, први водич у коме су наведене препоруке засноване на тадашњим сазнањима из медицине. Све до 1992. године водичи су се углавном заснивали на традицији или ставовима ауторитета. Те године је *Institute of Medicine (US)* образовао *Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines* који је припремио *Clinical Practice Guidelines – Directions for a New Program*. У том водичу су први пут дефинисане смернице за израду водича који треба да се заснивају на испитивању тренутних доказа, а у складу са принципима медицине засноване на доказима. Од тада је објављен велики број водича које су припремила удружења лекара и тела која су оснивале владе.

Министарство здравља Републике Србије започело је израду националних водича 2001. године, а до 2013. објавило је преко 50 водича добре клиничке праксе, од којих су неки били иновирани и по два пута. Са циљем да се континуирано израђују нови и ажурирају постојећи водичи, Министарство здравља је крајем 2019. године поверило Академији медицинских наука Српског лекарског друштва (СЛД) да у сарадњи са републичким стручним комисијама организује и руководи израдом водича. Приступајући овом задатку, Академија медицинских наука СЛД формирала је радну групу која је у сарадњи са Министарством здравља припремила осавременењу верзију Упутства за израду, развој и примену водича добре клиничке праксе. У њему су сажето приказана правила за израду водича и поступак за њихов развој и примену. Све кораке у изради водича прати председништво Академије медицинских наука СЛД и одговарајућа републичка стручна комисија. Упутство истиче одговорност радне групе за израду водича коју чине лекари различитих струка са искуством у области којој је водич намењен. Квалитет сваког водича гарантују чланови радне групе, али и сви они који нацрт водича оцењују: рецензенти, истакнути стручњаци из области за коју је водич написан, председништво Академије медицинских наука СЛД и чланови надлежне републичке стручне комисије. Сви они са много одговорности и пажње учествују у свим корацима током израде водича, свесни да ће се препоруке водича користити у пракси као препоруке струке, али и препоруке Министарства које националне водиче издаје.

Препоруке у водичима су засноване на доказима, а то значи на резултатима истраживања и рада великог броја лекара и тимова из целог света. Због тога се очекује да се лекари пажљиво упознају с њима и да настоје да их примењују у клиничкој пракси поштујући специфичност сваког болесника. Са циљем да испита колико лекари користе водиче добре клиничке праксе и какво је њихово мишљење о значају водича, Академија медицинских наука СЛД спровела је анкету међу члановима СЛД. Анализа одговора је показала да 94% анкетираних лекара сматра да водичи омогућавају лекарима да донесу одговарајуће одлуке у превенцији, дијагностиковању, и лечењу болести. Такође, 91% анкетираних лекара користи водиче у пракси, а од њих 75% користи националне водиче, било само националне (31%) или и националне и интернационалне (44%). С друге стране, више од половине анкетираних сматра да је обавештавање о новим водичима недовољно. Резултати анкете обавезују на континуирану израду националних водича и на њихово редовно представљање кроз различите програме континуиране едукације. Све ће то допринети да лекари упознају и примењују препоруке националних водича и да приступ заштити здравља и лечењу болести буде уједначен и усаглашен са најсавременијим ставовима медицине који се поштују у целом свету.

Проф. др Љубица Ђукановић

Комисија за водиче Академије медицинских наука СЛД

РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

Председник:

Доц. др Сања Хромиш, пулмолог, алерголог
Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Секретар:

Проф. др Виолета Коларов, пулмолог, алерголог
Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Чланови:

Проф. др Биљана Звездин, пнеумофтизиолог, пулмолог
Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Проф. др Весна Томић Спирић, интерниста, алерголог и клинички имунолог
Клиника за алергологију и имунологију, Универзитетски клинички центар Србије
Медицински факултет Универзитета у Београду

Проф. др Предраг Минић, педијатар, пулмолог
Медицински факултет Универзитета у Београду

Проф. др Маја Буљчик Чупић, оториноларинголог, ринолог, алерголог
Клиника за оториноларингологију и хирургију главе и врата, Универзитетски клинички центар Војводине
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Проф. др Марија Вукоја, интерниста, пулмолог
Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Проф. др Војислав Ђупурдија, интерниста, пулмолог
Клиника за пулмологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Доц. др Маја Стошић, епидемиолог
Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“

Доц. др Михаило Стјепановић, интерниста, пулмолог
Клиника за пулмологију, Универзитетски клинички центар Србије
Медицински факултет Универзитета у Београду

Спец. др мед. Емина Долмагић Ђатовић, пнеумофтизиолог
Дом здравља Нови Сад

РЕЦЕНЗЕНТИ

Проф. др Бранислава Миленковић, интерниста, пулмолог
Клиника за пулмологију, Универзитетски клинички центар Србије
Медицински факултет Универзитета у Београду

Проф. др Зорица Лазић, интерниста пулмолог
Медицински факултет Универзитета у Крагијевцу

Проф. др Иван Копитовић, интерниста, пулмолог
Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

САДРЖАЈ

СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКЕ И НИВОИ ДОКАЗА	12
СКРАЋЕНИЦЕ	13
УВОДНА РЕЧ	15
ЗБИРНИ ПРЕГЛЕД ПРЕПОРУКА	16
ПОГЛАВЉЕ 1. ДЕФИНИЦИЈА, ПАТОФИЗИОЛОГИЈА И ФЕНОТИПОВИ АСТМЕ	30
Дефиниција	30
Патофизиологија астме	30
Фенотипови астме (клиничка презентација)	31
Литература	35
ПОГЛАВЉЕ 2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА, ФАКТОРИ РИЗИКА И ПРЕВЕНЦИЈА АСТМЕ	36
Епидемиологија астме	36
Фактори ризика за настанак астме	38
Превенција астме	39
Литература	40
ПОГЛАВЉЕ 3. ДИЈАГНОСТИЧКИ АЛГОРИТАМ И ПРОЦЕНА АСТМЕ	42
Дијагностички алгоритам астме	42
Процена контроле и степена тежине астме	47
Литература	50
ПОГЛАВЉЕ 4. ТЕРАПИЈА АСТМЕ	52
Циљеви лечења астме	52
Степенasti приступ лечењу астме – терапијски кораци	53
Процена одговора и прилагођавање терапије астме	57
Третман променљивих фактора ризика	58
Литература	59
ПОГЛАВЉЕ 5. ЛЕЧЕЊЕ ПОГОРШАЊА АСТМЕ	62
Дефиниција акутног погоршања астме	62
Процена тежине погоршања	63
Лечење погоршања астме	64
Иницијално лечење лаког погоршања астме – самозбрињавање	64
Лечење лаког погоршања астме у служби ХМП или ПЗЗ	65
Лечење умерено тешког погоршања	67
Лечење тешког и животно угрожавајућег погоршања	68
Литература	71

ПОГЛАВЉЕ 6. АЛЕРГИЈА И АСТМА	72
Увод	72
Патогенеза атопијских болести и фактори ризика	72
Кључне компоненте дијагностике атопијских болести	75
Тестови <i>ин vivo</i>	78
Тестирање коже-кожни прик тест	78
Тестови провокације алергеном	79
Тестови <i>ин vitro</i>	81
Лечење атопијских болести	82
Алергенска имунотерапија (десензибилизација узрочним алергеном)	83
Алергијске реакције на храну	83
Анафилакса	85
Литература	88
ПОГЛАВЉЕ 7. ТЕШКА АСТМА И АСТМА ТЕШКА ЗА ЛЕЧЕЊЕ	90
Дефиниција астме тешке за лечење и тешке астме	90
Кораци у збрињавању пацијената са астмом тешком за лечење и тешком астмом	91
А. Изабрани лекари -примарна здравствена заштита	91
Б. Пулмолог/алерголог - секундарна здравствена заштита	94
Ц. Центри за тешку астму	99
Оптимизација терапије тешке астме	104
Биолошка терапија тешке астме	104
Ефикасност биолошких лекова	106
Начин апликације и основне карактеристике биолошких лекова	106
Избор иницијалног биолошког лека као додатног лека за контролу астме и процена ефикасности терапије	108
Редукција и обустава оралних кортикостероида и терапије одржавања	111
Клиничка ремисија тешке астме	113
Литература	114
ПОГЛАВЉЕ 8. АСТМА У ПЕДИЈАТРИЈСКОМ И АДОЛЕСЦЕНТНОМ УЗРАСТУ	116
Анамнеза	116
Преципитирајући чиниоци	118
Дијагноза	119
Лечење астме код деце	121
Лечење погоршања астме	127
Праћење после лечења акутног погоршања	130
Литература	131

ПОГЛАВЉЕ 9. БОЛЕСТИ ГОРЊИХ ДИСАЈНИХ ПУТЕВА УДРУЖЕНИХ СА АСТМОМ	132
Увод	132
Клиничке карактеристике пацијената са појединим облицима хроничног риносинуситиса у астми	135
Дијагностички кораци код пацијента са ХРС-ом и астмом	136
Терапијски кораци код пацијента са ХРС-ом и астмом	139
Литература	141
ПОГЛАВЉЕ 10. АСТМА У ПОСЕБНИМ СТАЊИМА И КОМОРБИДИТЕТИ	142
Астма код трудница	142
Перименструална астма	143
Професионална астма	143
Астма у геријатријској популацији	144
Астма удружена са хроничном опструктивном болешћу плућа	144
Бронхоопструкција изазвана напором и астма код спортиста	145
Хирургија и астма	146
Гастроезофагеална рефлуксна болест	146
Гојазност	147
Опструктивна апнеја током сна	148
Дисфункција гласних жица	148
Анксиозност и депресија	149
Кашаљ варијанта астме	150
Неастматични еозинофилни бронхитис	150
Литература	151
ПОГЛАВЉЕ 11. ПОСТУПЦИ У ПРИМАРНОЈ ЗДРАВСТВЕНОЈ ЗАШТИТИ И ЕДУКАЦИЈА ..	152
Како препознати да ли пацијент има ризик од погоршања?	154
Едукација пацијената са астмом и улога изабараних лекара	154
Избор инхалера	155
Литература	158
ПРИЛОГ	
Списак тренутно доступних инхалационих лекова за лечење астме у Р. Србији по азбучном реду	160

СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА И НИВОИ ДОКАЗА

Табела А. Опис степена препорука и нивоа доказа коришћених у овом документу.

Степен препоруке	Ниво доказа	Типови студија
А	1а	Систематски прегледи рандомизованих, контролираних студија
А	1б	Индивидуалне рандомизоване контролисане студије (са малим интервалом поверења)
Б	2а	Систематски прегледи кохортних студија експонираних и неекспонираних субјеката
Б	2б	Индивидуалне кохортне студије/рандомизоване контролне студије ниског квалитета
Б	3а	Систематски прегледи студија случајева
Б	3б	Индивидуалне студије случајева
Ц	4	Студије случајева, кохортне студије или студије случајева ниског квалитета
Д	5	Експертско мишљење базирано на систематским прегледним чланцима или резултати механистичких студија

Класификација степена препорука и нивоа доказа преузета са интернет странице *Evidence-Based Medicine*, доступно на:

https://guides.library.stonybrook.edu/evidence-based-medicine/levels_of_evidence

СКРАЋЕНИЦЕ

Скраћеница	Српски (енглески) назив
ABPA	Алергијска бронхопулмонална аспергилоза (<i>Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis</i>)
ACE	Ангиотензин конвертирајући ензим (<i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>)
ACQ	Упитник за контролу астме (<i>Asthma Control Questionnaire</i>)
ACT	Тест за контролу астме (<i>Asthma Control Test</i>)
AERD	Аспирином погоршана респираторна болест (<i>Aspirin-exacerbated respiratory disease</i>)
AIR	Антиинфламаторни риливер (<i>Anti Inflammatory Reliever</i>)
ANCA	Антинеутофилно цитоплазматско антитело (<i>Antineutrophil Cytoplasmic Antibody</i>)
Anti-IL5	Моноклонско антитело за интерлеукин 5 (<i>Anti-Interleukin 5</i>)
Anti-IL5R	Моноклонско антитело за рецептор алфа интерлеукина 5 (<i>Anti-Interleukin 5 Receptor Alfa</i>)
Anti TSLP	Моноклонско антитело за тимични стромални лимфопоетин (<i>Anti-Thymic Stromal Lymphopoietin</i>)
BMI	Индекс телесне масе (<i>Body Mass Index</i>)
CT	Компјутеризована томографија (<i>Computerised Tomography</i>)
DLCO	Дифузиони капацитет плућа за карбон моноксид (<i>Diffusing Capacity in the Lung for Carbon Monoxide</i>)
DPI	Инхалер сувог праха (<i>Dry Powder Inhaler</i>)
FeNO	Фракционисани азот моноксид у издахнутом ваздуху (<i>Fractional Exhaled Nitric Oxide</i>)
FEV1	Форсирани експираторни волумен у првој секунди (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FVC	Форсирани експираторни витални капацитет (<i>Expiratory Forced Vital Capacity</i>)
HFA	Хидрофлуороалкан пропелантно средство (<i>Hydrofluoroalkane Propellant</i>)
HDM	Гриња (<i>House Dust Mite</i>)
ICS	Инхалаторни кортикостероид (<i>Inhaled Corticosteroid</i>)
ITGV	Интраторакални гасни волумен (<i>Intrathoracic Gas Volume</i>)
LABA	Бета-2 агонист дугог дејства (<i>Long Acting Beta2 Agonist</i>)
LAMA	Мускарински антагонист дугог дејства (<i>Long-Acting Muscarinic Antagonist</i>)
LTRA	Антагонист леукотријенских рецептора (<i>Leukotriene Receptor Antagonist</i>)
MART	Терапија за одржавање и ослобађање од симптома (<i>Maintenance and Reliever Therapy</i>)
NSAIL	Нестероидни антиинфламаторни лекови (<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>)
OCS	Орални кортикостероид (<i>Oral Corticosteroid</i>)
PEF	Вршни експираторни проток (<i>Peak Expiratory Flow</i>)
Reliever	Риливер - лек за брзо отклањање симптома астме
RV	Резидуални волумен (<i>Residual Volume</i>)
pMDI	Мерно-дозни инхалер под притиском (<i>Pressurised Meter Dose Inhaler</i>)
SABA	Краткоделујући бета 2 агонисти (<i>Short-acting beta2 agonist</i>)
SAMA	Краткоделујући мускарински антагонист (<i>Short Acting Muscarinic Antagonist</i>)
SMI	Софт мист инхалер (<i>Soft Mist Inhaler</i>)
TLC	Тотални капацитет плућа (<i>Total Lung Capacity</i>)
TSLP	Тимични стромални лимфопоетин (<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>)
VCD	Дисфункција гласних жица (<i>Vocal Cord Dysfunction</i>)

УВОДНА РЕЧ

Са особитим задовољством имам задатак да у неколико реченица представим национални водич добре клиничке праксе о дијагностиковању и лечењу астме. Радна група, на челу са доц. др Сањом Хромиш, веома је прегледно кроз 11 поглавља представила све изазове везане за ваљану дијагнозу, коморбидитете, компликације и лечење ове болести, која је велики здравствени и друштвени проблем. Веома садржајно и разумљиво приказани су подаци о епидемиологији и преваленцији астме терапија и изазови у лечењу њених егзацербација, доступни тестови функционалног испитивања респираторног система и фенотипизације ове болести, али и изазови са којима се могу срести лекари на примарном нивоу здравствене заштите. Нагласак је стављен и на факторе ризика за испољавање и лечење тешке астме и на доступне биолошке лекове за најтеже оболеле. У посебном поглављу обрађена је астма код деце и адолесцената, која се, као најчешћа хронична болест у детињству, са готово једнаком учесталашћу јавља у овој узрасној групи у односу на одраслу популацију. У прилогу на крају Водича налази се списак свих лекова за лечење астме који се налазе у промету у нашој земљи.

Радујем се што је ова публикација пред вама и надам се да ће вам бити од велике користи у свакодневном раду.

Доц. др Александар Совтић

Председник Републичке стручне комисије за пулмологију

ЗБИРНИ ПРЕГЛЕД ПРЕПОРУКА

1. ДЕФИНИЦИЈА, ПАТОФИЗИОЛОГИЈА И ФЕНОТИПОВИ АСТМЕ

Препорука 1.1.

Астма је хетерогена болест коју карактеришу хронична инфламација и варијабилно сужење дисајних путева, а дефинишу је респираторни симптоми (кашаљ, отежано дисање, тиштање и звиждање у грудима) који су различити током времена и по свом интензитету. Опструкција дисајних путева може, у каснијем току, постати перзистентна (Д, 5).

Препорука 1.2.

Астма је обично удружена са хиперреактивношћу дисајних путева и хроничном инфламацијом, који постоје и када оболели нема симптоме, али њихово присуство се не може увек доказати и није довољно за постављање дијагнозе (Д, 5).

Препорука 1.3.

Дефинисање ендотипа астме на основу биомаркера и фенотипа на основу демографских, клиничких и патофизиолошких карактеристика омогућава прецизније лечење према индивидуалним потребама пацијента (Б, 3а).

2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА, ФАКТОРИ РИЗИКА И ПРЕВЕНЦИЈА АСТМЕ

Препорука 2.1.

Астма је глобални проблем и представља једну од главних хроничних незаразних болести у свету која погађа и децу и одрасле. Стопа смртности од астме се рапидно повећава са годинама и већа је код мушке деце и одраслих мушкараца. Смртност од астме је повезана са недовољном дијагнозом и лечењем (Б, 2а).

Препорука 2.2.

Неконтролисана астма је удружена са значајним економским и социјалним оптерећењем и доводи до развоја неспособности и инвалидитета (Б, 2а).

Препорука 2.3.

Астма је полигенетска болесту којој различити гени доводе до различитих патобиолошких промена. Експозиција унутрашњим и спољашњим алергенима, загађивачима и иритансима је удружена са развојем болести, контролом и егзацербацијама (Б, 2а).

Препорука 2.4.

Данас не постоји ефикасна стратегија превенције астме. Пренаталне интервенције, као што су избегавање алергена, дуванског дима и загађења током интраутериног развоја као и постнаталне у виду промоције дојења, здраве исхране и физичке активности, могу бити кључне у ограничавању почетних дефицита у функцији плућа. Остале стратегије усмерене на развој атопије, спречавање вирусних инфекција, примене суплемената и пробиотика имале су варијабилан успех. Стога су најзначајније интервенције промоција здравог начина живота и рано спровођење свих нефармаколошких и фармаколошких мера лечења према индивидуалним потребама пацијената (Б, 2а).

3. ДИЈАГНОСТИЧКИ АЛГОРИТАМ И ПРОЦЕНА АСТМЕ

Препорука 3.1.

Дијагноза астме се поставља на основу клиничке слике (кашаљ, отежано дисање, свирање у плућима) и објективне потврде тестовима плућне функције (Б, 3а).

Препорука 3.2.

Спирометрија са бронходилататорним тестом је први корак у дијагностици астме. Негативан бронходилататорни тест не искључује астму (Б, 3а).

Препорука 3.3.

Код пацијената са негативним бронходилататорним тестом, реверзибилност и варијабилност плућне функције током времена или на примену терапије могу се користити за потврду дијагнозе астме (Б, 3а). Негативан тест не искључује астму (Б, 3а).

Препорука 3.4.

За пацијенте са симптомима астме који имају нормалну функцију плућа треба размотрити бронхопровокативни тест (Б, 3а).

Препорука 3.5.

Фракција издахнутог азот оксида (FeNO) >50ppb је добар предиктор одговора на терапију инхалаторним кортикостероидима и може помоћи у постављању дијагнозе астме. Негативан FeNO тест не искључује астму (Б, 3а).

Препорука 3.6.

Контролу симптома астме треба проценити при свакој посети. Нумерички тестови за контролу астме, као што су тест контроле астме или упитник за контролу астме, препоручени су за процену степена контроле болести и праћење одговора на терапију (Д, 5).

Препорука 3.7.

Степен тежине астме (блага, умерена или тешка) се процењује на основу најнижег терапијског корака којим је могуће постићи контролу симптома и превенцију егзацербација (Д, 5).

4. ТЕРАПИЈА АСТМЕ

Препорука 4.1.

Дугорочни циљеви лечења астме су усмерени на постизање добре контроле симптома, превенцију егзацербација, побољшање квалитета живота и смањење ризика од развоја перзистентне опструкције, нежељених ефеката лечења и морталитета (Д, 5).

Препорука 4.2.

Нефармаколошке мере могу у значајној мери утицати на контролу болести и стога их треба увек примењивати уз фармакотерапију (Б, 2а).

Препорука 4.3.

Највећи приоритет у лечењу астме је редукција егзацербација, чиме се смањују ризици за лоше исходе и оптерећење астмом и потреба за применом оралних кортикостероида (А, 1а).

Препорука 4.4.

Адолесценти и одрасли са астмом – укључујући и пацијенте који имају ретке симптоме – морају у терапији имати лек за контролу болести који садржи инхалаторне кортикостероиде (ICS) како би се смањио ризик од тешких егзацербација (А, 1а).

Препорука 4.5.

Сваком пацијенту са астмом треба препоручити лек за отклањање симптома (риливер), који може укључивати или формулацију ниских доза ICS-формотерола (антиинфламаторни риливер, AIR) или краткоделујући бета2 агонист (SABA) заједно са ICS-ом. Примена SABA као самосталне терапије астме (без ICS-а) се не препоручује због ризика од настанка тешких егзацербација (А, 1а).

Препорука 4.6.

На Кораку 1, за лечење пацијената који имају ретке симптоме астме (мање од 2 пута месечно) и немају ризике за егзацербације односно немају егзацербације у последњих 12 месеци препоручује се примена лекова по потреби само у случају појаве симптома, и то или ниских доза ICS-формотерола или SABA, уз које се увек мора користити и ICS у ниској дози. Антиинфламаторни риливер се може препоручити као риливер пре физичке активности (Б, 2а).

Препорука 4.7.

На Кораку 2, за лечење пацијената који имају симптоме астме или потребу за лековима за брзо отклањање симптома два пута месечно или чешће, препоручује се или ниска доза ICS-формотерола по потреби (AIR) или ниска доза ICS-а уз SABA као риливер. Пре увођења SABA као риливера потребно је проценити вероватноћу адхеренце свакодневног узимања ICS-а (А, 1а).

Препорука 4.8.

На Кораку 3, за лечење пацијената који имају симптоме астме скоро сваког дана (4-5 дана недељно) или буђење услед симптома астме једном недељно или чешће, посебно уколико постоје фактори ризика за егзацербације, препоручује се примена или ниске дозе ICS-формотерола уз AIR (МАРТ) или ниске дозе ICS/LABA уз SABA по потреби (А, 1а).

Препорука 4.9.

На Кораку 4/5, за лечење пацијената који имају иницијалну презентацију астме као неконтролисане или са акутном егзацербацијом препоручује се средња доза ICS-формотерола уз исти лек за отклањање симптома (МАРТ) или средња или висока доза ICS/LABA уз SABA по потреби. (Б, 3б).

Препорука 4.10.

Додатне терапијске опције на Кораку 5 укључују: LAMA за пацијенте ≥ 18 година (≥ 6 година за тиотропијум) у одвојеним или комбинованим „троструким“ инхалаторима, антагонисти леукотријенских рецептора (LTRA), биолошка терапија за тешку астму и азитромицин. Орални кортикостероиди се више не препоручују као терапија одржавања, осим ако не постоје друге терапијске опције (А, 1а).

Препорука 4.11.

На свим корацима лечења астме могуће је увести антагонист леукотријенских рецептора (LTRA) као додатни лек за контролу болести (Б, 2б)

Препорука 4.12.

Одрасли пацијенти са хроничним риносинуситисом који су алергични на гриње и имају FEV1 > 70% предвиђених вредности могу се лечити сублингвалном имунотерапијом (Б, 2а).

5. ЛЕЧЕЊЕ ПОГОРШАЊА АСТМЕ

Препорука 5.1.

Акутно погоршање астме („егзацербација астме“) дефинише се као прогресивно погоршање симптома отежаног дисања, кашља, звиждања у грудима и погоршање плућне функције, што представља промену у односу на уобичајено стање и захтева промену у терапији (А, 1а).

Препорука 5.2.

Егзацербације могу настати као последица излагања спољним факторима (вирусне инфекције, алергени, загађење ваздуха, лекови) или могу бити последица лоше адхеренце или технике инхалације, изложености дуванском диму, лоше контроле придружених болести и многих других чинилаца. Симптоми понекад настају нагло без познатог узрока (А, 1а).

Препорука 5.3.

Неопходни су идентификација фактора који су удружени са повећаним ризиком од смртног исхода и рано лечење егзацербације (Д, 5).

Препорука 5.4.

Примена четвороструко виших доза ICS-а у случају погоршања астме је повезана са бољим исходима и смањењем потребе за пружањем хитне медицинске помоћи (А, 1а).

Препорука 5.5.

Високе дозе ICS-а током 7-14 дана (500-1.600 мцг BDP-HFA или еквивалената) подједнако су корисне као краткотрајна примена OCS-а (А, 1а). Онима који користе ICS-LABA за терапију одржавања доза ICS-а може бити повећана додавањем посебног ICS инхалера (Д, 5).

Препорука 5.6.

Краткотрајна терапија OCS-ом која подразумева примену таблете преднизона у дози од 40 мг 5-7 дана препоручује се пацијентима код којих није дошло до побољшања након повећања дозе риливера и контролера током 3 дана, онима код којих је дошло до рапидног погоршања стања, који имају вредност PEF или FEV1 <60% или су имали недавно тешко погоршање (Б, 2а).

Препорука 5.7.

Лечење благог погоршања започети инхалацијом SABA или SABA/SAMA уз рMDI+комора 2-4 удаха сваких 15-20 минута током првог сата и будесонид (Pulmicort Respule) путем небулизације (А, 1а).

Препорука 5.8.

Лечење умереног погоршања започети инхалацијом SABA или SABA/SAMA путем небулизације или уз рMDI+комора 2-4 удаха сваких 15-20 минута током првог сата, оксигенотерапијом ако је оксисатурација <92%, и тбл. преднизон или амп. метилпреднизолон у дози од 40мг. Након првог сата, SABA или SABA/SAMA се могу узимати у дози од 2 удаха сваких 4-6 сати. Антибиотици нису препоручени за рутинску употребу, осим у случају постојања јасних доказа да постоји инфекција (А, 1а).

Препорука 5.9.

Ако је дошло до побољшања, препоручити наставак терапије у кућним условима таблетама преднизона 40 мг током 5-7 дана и повећати дозу редовне инхалаторне терапије одржавања са ICS/LABA, риливером ICS/формотеролом или SABA рMDI+комора. SABA рMDI+комора као монотерапија се не препоручује (А, 1а).

Препорука 5.10.

У случају тешког и животно угрожавајућег погоршања хитан транспорт до најближе установе секундарног или терцијарног нивоа које имају Јединицу интензивне неге и лечења. Током транспорта примењивати оксигенотерапију, SABA или SABA/SAMA путем небулизације и амп. метилпреднизолона у дози од 40мг (А, 1а).

Препорука 5.11.

Хоспитално лечење је индиковано код пацијената код којих није дошло до побољшања након амбулантно примењене системске кортикостероидне терапије или се стање и даље погоршава, ако захтевају примену кисеоника да би оксисатурација била >92%, код оних код којих је претходно погоршање захтевало интубацију и механичку вентилацију или код сумње на пнеумонију или нереспираторне коморбидитете (А, 1а).

Препорука 5.12.

Лечење у јединици интензивне неге је индиковано код пацијената са прогресивним погоршањем упркос примењеној терапији, када постоји поремећен ниво свести или респираторни арест, уколико је оксисатурација <90% упркос оксигенотерапији и уколико је PaCO₂ > 45 mmHg (Б, 2а).

Препорука 5.13.

Терапија током хоспитализације обухвата оксигенотерапију да се достигне оксисатурација 93-95%, SABA или SABA/SAMA путем небулизације, метилпреднизолона или тбл. преднизона у дози од 40 мг као појединачну јутарњу доза у трајању од 5 до 7 дана (А, 1а).

Препорука 5.14.

Нема потребе за постепеним смањењем дозе кортикостероида и у случају краткотрајне примене до 14 дана код пацијената који користе ICS (Б, 2а).

Препорука 5.15.

Лечење акутног погоршања применом SABA/SAMA повезује се са краћом хоспитализацијом и бољим побољшањем PEF-а и FEV1 у поређењу са само применом SABA (А, 1а).

Препорука 5.16.

Епинефрин интрамускуларно (адреналин) индикован је уз стандардну терапију за акутну астму удружену са анафилаксом и ангиоедемом. Није препоручен за рутинску употребу у погоршању астме (А, 1а).

Препорука 5.17.

Аминофилин није препоручен у терапији погоршања астме (А, 1а).

Препорука 5.18.

Интравенска примена магнезијума није препоручена за рутинску примену у егзацербацији астме, међутим, магнезијум примењен као инфузија 2 гр. током 20 минута редукује хоспитализацију код неких болесника, укључујући оне са FEV1 <25-30%, оне који не одговоре добро на иницијалну терапију и оне који имају перзистентну хипоксемију (А, 1б).

Препорука 5.19.

Антибиотици се не препоручују за рутинску употребу у акутном погоршању астме док нема строгих доказа о постојању респираторне инфекције као што су повишена телесна температура, пурулентни спутум, повишени инфламаторни маркери и радиографски потврђена пнеумонија (А, 1а).

Препорука 5.20.

Примена неинвазивне механичке вентилације (НИВ) није индикована, а препоручују се рана интубација и инвазивна механичка вентилација. У случају примене НИВ-а пацијенти морају бити пажљиво праћени, а не сме се започињати НИВ код агитираних пацијената и пацијената који захтевају седативе (Д, 5).

Препорука 5.21.

Приликом отпуста са болничког лечења саветовати наставак инхалаторне терапије ICS-формотеролом. Уколико се препоручују ICS и SABA или SABA/SAMA (увек уз комору), ординирати повећане дозе ICS-а у односу на дозе примењиване пре хоспитализације (Д, 5).

6. АЛЕРГИЈА И АСТМА

Препорука 6.1.

Клиничка сумња на алергијску сензибилизацију потврђује се доказивањем присуства IgE антитела специфичних за алергене ин виво (кожни тестови) или ин витро. Потврда сензибилизације на алергене и идентификација узрочних алергена од суштинског су значаја за оптимизацију лечења алергијских стања (Д, 5).

Препорука 6.2.

Кожни прик тест је први ниво приступа у дијагностици ране преосетљивости (тип I) односно IgE посредоване алергије (Д, 5). Безбедан је и има високу осетљивост и добру специфичност када се правилно изводи и тумачи (Б, 3а).

Препорука 6.3.

Тестови провокације алергеном су корисни у потврђивању дијагнозе алергијске болести, ако се на основу клиничке слике, кожных тестова и одређивања sIgE не може поставити дијагноза (Д, 5).

Препорука 6.4.

Дијагноза алергијских IgE посредованих болести ин витро корисна је за идентификацију узрочних алергена. Укупан IgE тест је неспецифичан и даје само грубе информације. Серумски специфични IgE тестови су најчешће коришћени у дијагностичком приступу ин витро. Тест активације базофила (БАТ) је високо специфичан али сложен за извођење и стога је ограничен само на одабране ситуације (Б, 2а).

Препорука 6.5.

Најважније нефармаколошке мере лечења атопијских болести обухватају едукацију пацијената и смањење излагања алергенима, које подразумева упознавање са профилем сензибилизације, карактеристикама релевантних алергена, могућим мерама избегавања и смањења експозиције специфичним и неспецифичним тригерима настанка болести и/или погоршања, као и праћење календара поленације и концентрације алергена у ваздуху (Б, 3а).

Препорука 6.6.

Размотрити додавање ХДМ-СЛИТ код одраслих пацијената са астмом изазваном грињама кућне прашине и придруженим алергијским ринитисом, под условом да је FEV1 \geq 70% од предвиђеног. (Б, 2а).

Препорука 6.7.

Избегавање хране не би требало препоручивати пацијентима са астмом, осим ако се дозно-провокационим тестовима јасно не докаже сензибилизација на храну. Код пацијената са потврђеном преосетљивошћу на храну, избегавање алергена може смањити учесталост егзацербација астме (Б, 2а). Пацијенте са потврђеном преосетљивошћу на храну упутити да се обрате за савет специјалисти (Д, 5).

Препорука 6.8.

Анафилакса је озбиљна, животно угрожавајућа, генерализована или системска хиперсензитивна реакција која започиње брзо и може довести до смртог исхода. Тешку анафилаксу карактерише потенцијално по живот опасна компромитација дисања због опструкције дисајних путева и/или циркулаторни шок и може бити удружена са променама на кожи и слузокожама (Д, 5).

Препорука 6.9.

Лечење анафилаксе треба да обухвати мере самозбрињавања и професионалну медицинску помоћ. Самозбрињавање подразумева обезбеђивање инјектабилног епинефрина (адреналина) и самосталну интрамускуларну примену лека одмах по појави првих симптома анафилаксе. Други корак подразумева хитан одлазак у најближу здравствену установу и збрињавање од стране здравствених радника (Д, 5).

7. АСТМА ТЕШКА ЗА ЛЕЧЕЊЕ И ТЕШКА АСТМА

Препорука 7.1.

Астма тешка за лечење је астма која остаје неконтролисана упркос терапији на Корацима 4/5 или астма која захтева високе дозе ICS/LABA да би се одржала добра контрола симптома и превенирале егзацербације (Д, 5).

Препорука 7.2.

Тешка астма је астма која остаје неконтролисана упркос лечењу на Корацима 4/5 или астма која захтева високе дозе ICS/LABA да би се одржала добра контрола симптома и превенирале егзацербације, упркос максимално оптимизованој терапији и корекцији фактора ризика (Д, 5).

Препорука 7.3.

Изабрани лекари примарне здравствене заштите имају кључну улогу у откривању пацијената са лоше контролисаном астмом и астмом тешком за лечење. Ризике лоше контроле је потребно процењивати током сваке посете, а повећани су код пацијената са стално присутним симптомима, редовне или прекомерне употребе лекова за брзо отклањање симптома, честих егзацербација, лоше адхеренце на инхалаторну терапију одржавања или лоше технике примене инхалатора и нерационалне употребе OCS-а, као и код пацијената који су изложени штетним егзогеним и ендогеним чиниоцима (А, 1а).

Препорука 7.4.

Стање пацијената са астмом која захтева стално висок ниво лечења (Кораци 4/5) мора систематски евалуирати пулмолог/алерголог на нивоу примарне или секундарне здравствене заштите на основу јасно дефинисаних корака. Систематска евалуација подразумева потврду дијагнозе астме, отклањање ризика лоше контроле и оптимизацију терапије у односу на клиничке карактеристике, придружене болести и склоности пацијента (А, 1а).

Препорука 7.5.

Код пацијената са астмом тешком за лечење препоручује се увођење додатних лекова за контролу астме као што су LAMA и/или ALTR и, евентуално, пробна терапија са високим дозама ICS/LABA (Б, 2а).

Препорука 7.6.

Редовну процену одговора на терапију треба спроводити на сваких 4-6 недеља у првих 3-6 месеци након оптимизације терапије. Приликом сваке процене неопходно је пратити симптоме, погоршања, адхеренцу, технику примене инхалатора, нежељена дејства лекова, плућну функцију и задовољство пацијената (Д, 5).

Препорука 7.7.

Евалуација тешке астме у Центрима за тешку астму захтева систематски и униформан приступ. Потребно је користити контролне листе како би се испратили сви кораци у процени, одредио фенотип тешке астме и спровела адекватна терапија. Неопходан је рад мултидисциплинарног тима за лечење астме (Д, 5).

Препорука 7.8.

Инфламаторни фенотип је потребно одредити код свих пацијената са тешком астмом. Фенотип се одређује током терапије одржавања, укључујући и високе дозе ICS/LABA, идеално без OCS-а или на најнижој дози одржавања OCS-а, уз адекватно лечење свих коморбидитета (А, 1а).

Препорука 7.9.

Азитромицин се може разматрати као додатна терапија тешке еозинофилне и неоеозинофилне астме код пацијената са високом стопом егзацербација који се лече средње високим или високим дозама ICS/LABA. Очекивани терапијски ефекат је редукција егзацербација (Б,2а).

Препорука 7.10.

Примену биолошке терапије као додатне терапије тешке астме треба размотрити код пацијената који имају лоше контролисану болест (симптоми и егзацербације) упркос оптимизованој терапији високим дозама ICS/LABA (и других лекова за контролу астме) без OCS-а или са OCS-ом као терапијом одржавања и који испуњавају услове за примену биолошке терапије прописане од стране Агенције за лекове и медицинска средства Србије (А, 1а).

Препорука 7.11.

Континуирана примена ниских доза OCS-а се не препоручују за лечење тешке астме због озбиљних дугорочних нежељених ефеката (А, 1а). OCS се може разматрати само као последња терапијска опција када биолошка терапија није била ефикасна и када су исцрпљени сви други модалитети лечења (Д,5).

Препорука 7.12.

Код пацијената који су постигли добар одговор на биолошку терапију потребно је размотрити могућност редукције стандардне терапије за контролу астме. Редукција терапије одржавања мора бити постепена и начињена по приоритету, уз првенствену редукцију лекова са потенцијално највише нежељених ефеката (OCS и високе дозе ICS) и у односу на фенотипске карактеристике астме и преференце пацијента (Б, 3а).

Препорука 7.13.

Редукција на ниске дозе ICS/LABA могућа је тек након постизања потпуне контроле симптома и егзацербација астме у периоду од најмање три месеца. Потпуна обустава ICS-а се не препоручује (Б, 3б).

8. АСТМА У ПЕДИЈАТРИЈСКОМ И АДОЛЕСЦЕНТНОМ УЗРАСТУ

Препорука 8.1.

Скоро сва деца са астмом имају повремену појаву кашља, шкрипања у грудима или симптоме покренуте физичким напором, али само четвртина њих са овим симптомима заиста има астму. Добијање података о епизодичној природи ових симптома побољшава прецизност у постављању дијагнозе астме (Б, 2а).

Препорука 8.2.

Потврда дијагнозе астме код деце се заснива и на основу постојања позитивне анамнезе о присутним симптомима и три кључна додатна елемента: 1. постојању варијабилне експираторне бронхоопструкције коју, кад год је то могуће, треба доказати спирометријом; 2. документованој реверзибилној бронхоопструкцији и 3. искључењу алтернативних дијагноза (Б, 3б).

Препорука 8.3.

Спирометрија са бронходилатационим тестом је пожељни почетни тест за испитивање могућности постојања астме код деце довољног узраста да изведу поуздан маневар мерења. Нормална спирометрија код деце без симптома не искључује дијагнозу астме (Д, 5). Стално смањење основних параметара функције плућа и повећана реактивност дисајних путева у детињству удружени су са астмом у одраслом узрасту (Б, 3б).

Препорука 8.4.

Бронхопровокациони тестови (6-минутно трчање са достизањем 80-90% максималне срчане фреквенције или метахолински тест) саветују се ако постоји клиничка сумња на астму, резултати спирометријског испитивања су нормални, а БДО негативан. Бронхопровокациони тест код деце се сматра позитивним кад FEV1 опадне за $\geq 10\%$ (Д, 5).

Препорука 8.5.

Позитивне кожне пробе, еозинофилија у крви $\geq 4\%$ и повишени нивои алерген-специфичног имуноглобулина Е (sIgE) на честе аероалергене повећавају вероватноћу за дијагнозу астме код школске деце. Неатопијски визинг је чест као и атопијски визинг код школске деце (Б, 2а).

Препорука 8.6.

Инхалациони кортикостероиди се препоручују као лекови за контролу астме код деце јер се њиховом применом постиже највећи број циљева лечења (А, 1а).

Препорука 8.7.

Антагонисти леукотријенских рецептора (LTRA) имају повољне ефекте код млађе деце. Код деце млађе од 5 година која не могу да узимају инхалационе кортикостероиде LTRA се могу користити као алтернативна терапија за контролу болести (Б, 2б).

Препорука 8.8.

Код деце узраста од шест година и старије, инхалирани дугodelујући β_2 -агонисти или антагонисти леукотријенских рецептора се могу сматрати иницијалном додатном терапијом (на постојеће ниске дозе инхалационих кортикостероида) (Б, 2а).

Препорука 8.9.

Ако је физичко напрезање специфичан проблем код деце која примају инхалиране кортикостероиде и чија је астма у осталим аспектима добро контролисана, треба размотрити додавање једне од додатних терапија: антагониста леукотријенских рецептора или дугodelујућих β_2 -агониста, а непосредно пре напора инхалирани краткodelујући β_2 -агонисти су терапија избора (А, 1б).

Препорука 8.10.

Код деце су мерно дозни инхалери под притиском (pMDI), у комбинацији са комором за удисање, преферентни начин за примену бета-2 агониста и инхалационих кортикостероида. Маска на комори је потребна све док дете не почне да на поновљив начин користи усник на комори. Ако се употреба pMDI са комором покаже неефективном, може се користити инхалатор (небулизатор) (Б, 2а).

Препорука 8.11.

Почетно лечење погоршања астме код куће треба почети давањем две дозе (једне, па после 15-20 секунди и друге) инхалационог SABA (200 мцг салбутамола или еквивалента) преко мерно-дозног инхалера под притиском (pMDI) уз коришћење коморе са или без маске. Ово давање се може поновити још два пута у интервалима од 20 минута ако је потребно. Уместо 200 мцг салбутамола преко pMDI може се дати раствор за небулизацију (5 мг/мл), 2,5 мг уз додатак 2,5 мл 0,9% NaCl преко компресионог инхалатора (Д, 5).

Препорука 8.12.

Хипоксемију је неопходно неодложно лечити давањем кисеоника преко маске са циљем да се постигне перкутано мерена SpO₂ од 94-98%. Код деце са акутно угроженим дисањем треба уз кисеоник неодложно дати и краткоделујући бета-2 агонист (SABA) – 2,5 мг раствора салбутамола за инхалацију уз 3 мл физиолошког раствора (0,9% NaCl), преко небулизатора који користи кисеоник под протоком (6 л/мин) (А, 1а).

Препорука 8.13.

Почетна доза инхалационих SABA може да се примени преко pMDI и коморе са маском (деца узраста до четири године) или усником (деца узраста ≥ 5 година) или преко компресионог распршивача; или, ако је сатурација ниска, преко небулизатора који уместо ваздуха користи проток кисеоника (А 1а).

Препорука 8.14.

Небулизовани изотонични магнезијум сулфат се може разматрати као додатна терапија уз стандардни режим лечења небулизованим салбутамолом и ипратропијум бромидом у првом сату лечења напада код деце узраста ≥ 2 године са SpO₂ <92%, а нарочито ако симптоми трају <6 сати. Интравенска примена магнезијум сулфата у једној дози од 40-50 мг/кг (максимално 2 г) у спорој инфузији (20-60 минута) се такође примењује у лечењу тешких егзацербација астме код деце (Д, 5).

Препорука 8.15.

Код деце са тешким нападима астме дају се и орални кортикостероиди (ОCS) у дози еквивалентној 1-2 мг/кг/дан преднизолонa, максимално 20 мг на дан за децу млађу од две године и максимално 30 мг на дан за децу узраста 2-5 година (А, 1а). Примена ОCS-а у трајању 3-5 дана довољна је за већину деце и може да буде обустављена без постепеног смањивања дозе (Д, 5).

Препорука 8.16.

Проценити ризик од будућег напада астме на свакој контроли тражећи податке о претходним нападима и процењујући тренутну контролу астме и учесталост употребе лекова за олакшање дисања. (Б, 2а за децу 5-12 година, Д, 5 за децу <5 година).

9. БОЛЕСТИ ГОРЊИХ ДИСАЈНИХ ПУТЕВА УДРУЖЕНЕ СА АСТМОМ

Препорука 9.1.

Горњи и доњи дисајни путеви чине јединствену морфолошку и функционалну јединицу. Искључивањем носа из респираторне улоге наступају функционално-патолошке промене на доњим дисајним путевима (А, 1а).

Препорука 9.2.

Колонизација носа и синуса Стафилококусом ауреусом, односно његовим ентеротоксином Б (*Staphylococcus aureus enterotoxin B*) условљава погоршање бронхијалне еозинофилије и већу преваленцу астме (Б, 2б).

Препорука 9.3.

Хронични ринитис односно риносинуситис са или без полипозе носа најчешћи је коморбидитет астме (Б, 2б). Степен тежине и контроле астме је у корелацији са контролом односно лечењем и тежином хроничног риносинуситиса са или без полипозе носа (А, 1б).

Препорука 9.4.

Медикаментозна и/или хируршка терапија хроничног риносинуситиса са или без носне полипозе доводи до побољшања клиничког стања, контроле астме и квалитета живота пацијента (А, 1б).

Препорука 9.5.

Најчешћи фенотипски облик хроничног риносинуситиса (ХРС) код пацијената са астмом спада у анатомску групу *примарних дифузних хроничних риносинуситиса* (захватају обе носне шупљине) који ендотипски припадају типу инфламације Т2. Фенотипски, у ову групу ХРС спадају: (1) еозинофилно хронични риносинуситис (еХРС) и хронични риносинуситис са полипозом носа (еХРС са полипозом), (2) алергијска (атопијска) болест централног дела носа и параназалних шупљина, (3) алергијски односно еозинофилни гљивични риносинуситис (А(Е)ФРС), (4) респираторна болест изазвана нестероидним антиинфламаторним лековима (НЕРД) (Д, 5).

Препорука 9.6.

Ендоскопија носа је златни стандард и неопходни дијагностички корак којим се брзо и лако контролише стање пацијента, на основу чега се ординира адекватна терапија (А, 1а).

Препорука 9.7.

Сваки пацијент са астмом захтева ендоскопску дијагностику носа бар једном током лечења, а пацијенти са тешком астмом захтевају редовно праћење стања горњих дисајних путева путем ендоскопије носа и ринолошко вођење на свака три месеца (Д, 5).

Препорука 9.8.

Компјутеризована томографија (СТ) носа и параназалних шупљина је златни стандард у радиолошкој дијагностици носа и параназалних шупљина и предузима се у тачно одређеном моменту дијагностичко-терапијског поступка, и то након неуспеха конзервативне терапије од најмање месец дана у случају преоперативне припреме и сумње на акутизацију односно компликацију обољења. (Б, 3а).

Препорука 9.9.

План лечења ХРС-а се примењује за сваког пацијента строго индивидуално, на основу процене степена болести према визуелном аналогном скору (ВАС) и ендоскопском налазу (Б, 2а).

Препорука 9.10.

Кратак курс оралних кортикостероида код неконтролисане болести даје се највише 2 до 3 пута годишње са размацима од три месеца, након што су све друге терапијске опције исцрпљене (Д, 5).

10. АСТМА У ПОСЕБНИМ СТАЊИМА И КОМОРБИДИТЕТИ

Препорука 10.1.

Лечење астме у трудноћи значајно надмашује све потенцијалне ризике нежељених ефеката стандардних лекова за контролу и ублажавање симптома астме (Б, 3а). Престанак употребе ICS-а током трудноће је значајан фактор ризика за егзацербације болести (А, 1б), а не препоручује се ни смањивање дозе ICS-а код претходно добро контролисане астме током целог трајања трудноће (Д, 5). Веома је важно благовремено лечити све егзацербације како би се избегла хипоксија фетуса, што се постиже применом SABA, кисеоничне терапије и раном применом системских кортикостероида (Б, 2б).

Препорука 10.2.

Лечење перименструалне астме подразумева, поред стандардне терапије, и разматрање примене оралних контрацептива и/или антагониста леукотријенских рецептора (Д, 5).

Препорука 10.3.

Професионална астма је астма која је изазвана експозицијом алергенима и/или иритансима на радном месту. За дијагнозу болести кључно је постојање доказа о директној узрочној вези између изложености на радном месту и развоја астме. Терапија подразумева потпуно избегавање узрочника и примену стандардних лекова за лечење астме (у првом реду инхалацијских кортикостероида) (Б, 2а).

Препорука 10.4.

У геријатријској популацији, лечење астме и процена контроле болести захтевају адекватну процену утицаја коморбидитета на симптоме астме, потенцијалну интеракцију осталих лекова са лековима за контролу болести, могућност адекватне примене инхалаторне терапије и могућности за бригу о себи (Д, 5).

Препорука 10.5.

Астма удружена са хроничном опструктивном болешћу плућа захтева правовремену дијагнозу обе болести ради примене адекватне терапије, с обзиром да ови пацијенти имају лошију прогнозу, чешће егзацербације, брже пропадање плућне функције и већи ризик од морталитета у односу на пацијенте са астмом (Д, 5).

Препорука 10.6.

Бронхоконстрикција изазвана напором захтева примену нефармаколошких превентивних стратегија које укључују постепено загревање пре вежби високог интензитета и ношење маске за лице у случајевима високе изложености аерозагађењу, алергенима и хладном ваздуху. Од фармаколошке терапије препоручује се примена ICS-формотерола 15 минута пре физичке активности или примена антагониста леукотријенских рецептора, уз редовну терапију астме према важећим смерницама код пацијената који имају доказану астму (Б, 2а).

Препорука 10.7.

Код елективних оперативних захвата потребно је преоперативно обезбедити добру контролу астме, и то нарочито код пацијената са тешком астмом, неконтролисаним симптомима, историјом честих егзацербација или код оних са перзистентном опструкцијом протока ваздуха (Б, 2б). Пацијенти који су на дуготрајној терапији високим дозама ICS-а или су примали OCS дуже од 2 недеље током претходних 6 месеци у периоперативном периоду требало би да буду третирани хидрокортизоном с обзиром да су у повишеном ризику од настанка адреналне кризе (Б, 2а).

Препорука 10.8.

Симптоматска рефлуксна болест може се лечити применом инхибитора протонске пумпе и другим видовима антирефлуксне терапије као што су адекватна лична хигијена или измене у начину исхране. Пацијенте са лоше контролисаном астмом без присутних симптома ГЕРБ-а не би требало лечити антирефлуксном терапијом (Б, 2б).

Препорука 10.9.

Код гојазних пацијената са астмом у план лечења треба укључити смањење телесне масе који може побољшати контролу астме, плућну функцију и целокупно здравствено стање и додатно смањити потребу за лековима. Код екстремне гојазности, најзапаженији резултати виђени су након баријатријске хирургије (Б, 2а).

Препорука 10.10.

Код пацијената са астмом и доказаном опструктивном апнејом саветује се употреба апарата са континуираним позитивним притиском (*continuous positive airway pressure*, СРАР). Лечење опструктивне апнеје доводи до значајног смањења умерених егзацербација астме након 6 месеци континуиране примене и значајног побољшања контроле болести (А, 1а).

Препорука 10.11.

Дисфункција гласних жица (*vocal cord dysfunction*, VCD) представља поремећај функције ларинкса изазван спољним утицајима кога карактерише абнормална адукција гласних жица током респираторног циклуса уз појаву опструкције на нивоу ларинкса (Д, 5). Златни стандард у дијагностици је ендоскопски преглед са директном визуелизацијом гласних жица путем ларингоскопије (А, 1а). Терапија говора је основна мера лечења (А, 1а).

Препорука 10.12.

Психолошка дисфункција и поремећаји расположења чешћи су код особа са астмом у односу на општу популацију. Психотерапија се саветује код свих пацијената са поремећајем расположења и знацима анксиозности и депресије, док су код појачаног испољавања симптома неопходне психијатријска евалуација и евентуална примена медикаментозне терапије. Адекватно лечење анксиозности и депресије доводи до боље контроле астме, боље адхеренце и смањења учесталости егзацербација (А, 1а).

Препорука 10.13.

Кашаљ варијанта астме се дефинише као астма у којој је једини присутни симптом изоловани хронични кашаљ, уз постојање еозинофилне инфламације и бронхијалне хиперреактивности, али без осталих симптома астме (Д, 5). Прву линију лечења представљају ICS, а у случају лоше контроле болести саветује се повећање дозе ICS-а или увођење антагониста леукотријенских рецептора. Лечење се може спроводити и комбинацијом ICS-формотерола (Д, 5).

Препорука 10.14.

Неастматични еозинофилни бронхитис се карактерише хроничним упорним сувим или мање продуктивним кашљем уз присуство еозинофилије у бронхијалној слузници, без бронхијалне хиперреактивности и доказане опструкције дисајних путева. Инхалациони кортикостероиди представљају прву линију лечења, а у случају њиховог неуспеха препоручује се повећање дозе ICS или увођење антагониста леукотријенских рецептора (Б, 3а).

11. ПОСТУПЦИ У ПРИМАРНОЈ ЗДРАВСТВЕНОЈ ЗАШТИТИ И ЕДУКАЦИЈА

Препорука 11.1.

Изабрани лекари примарне здравствене заштите имају значајну улогу у постављању сумње на постојање астме на основу типичних симптома (недостатак даха, свирање у грудима, тескоба у грудима, кашаљ) и упућивању пацијената на преглед пулмологу ради постављања дефинитвне дијагнозе односно објективне потврде постојања болести на основу тестова плућне функције (Б, 3а).

Препорука 11.2.

Изабрани лекари имају улогу у праћењу пацијената са добро контролисаном астмом (Д,5).

Препорука 11.3.

Изабрани лекари имају улогу у идентификовању пацијената који имају ризик од лоше контроле болести и погоршања. Ризици су повећани код пацијената који имају прекомерну примену краткоделујућих бронходилататора, лошу адхеренцу на препоручену инхалаторну терапију кортикостероидима, изложеност иритансима и алергенима и честу употребу оралних кортикостероида (А, 1а).

Препорука 11.4.

Едукација пацијената је неопходна за успешно лечење астме. Добра комуникација између лекара и пацијента је основа за добар исход лечења (Б, 2б). Едукацију могу спроводити здравствени радници, укључујући и фармацеуте и медицинске сестре/техничаре (А, 2б).

Препорука 11.5.

Правилна техника инхалације директно је повезана са добром контролом астме. Провера начина примене инхалера и исправка уочених грешака применом стандардизованих упутстава за сваки тип инхалера траје 2-3 минута и води бољој контроли астме (А, 1а).

Препорука 11.6.

Лоша адхеренца је неузимање терапије на начин договорен између лекара и пацијента. Око 50% пацијената који болују од астме већину времена не узима терапију на препоручен начин (Б 2).

Препорука 11.7.

Обука пацијената за самозбрињавање драматично умањује погоршања астме код одраслих. Она подразумева обуку пацијената за праћење симптома, обезбеђивање писменог акционог плана на основу кога ће пацијент знати да препозна погоршања и тачно које поступке треба да примени у тим случајевима односно редовну процену контроле астме и примене терапије од стране лекара(А, 1а).

ДЕФИНИЦИЈА, ПАТОФИЗИОЛОГИЈА И ФЕНОТИПОВИ АСТМЕ

ДЕФИНИЦИЈА

Препорука 1.1.

Астма је хетерогена болест коју карактеришу хронична инфламација и варијабилно сужење дисајних путева, а дефинишу је респираторни симптоми (кашаљ, отежано дисање, тиштање и звиждање у грудима), који су различити током времена и по свом интензитету. Опструкција дисајних путева може, у каснијем току, постати перзистентна (Д, 5).

Разлози настанка болести и повећања броја оболелих су фактори организма (околности током трудноће и након рођења, пушење (нарочито мајки током трудноће), конзумирање нездраве хране, честа примена антибиотика, мање физичке активности, наследни фактори и друго) и фактори спољашње средине (повећана изложеност алергенима, спољашње и унутрашње аерозагађење, глобално отопљавање и промена еколошких услова). Фактори окружења, генетски полиморфизам и епигенетски фактори делују удружено и доприносе настанку болести и њеним клиничким карактеристикама.

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА АСТМЕ

Патофизиологија астме је веома комплексна. Инфламаторне промене, поремећај репараторних механизма, хиперреактивност и ремоделовање дисајних путева изазивају и објашњавају клиничке манифестације астме. Компоненте урођеног и стеченог имунитета, структуре плућа и костне сржи извори су инфламаторних ћелија и њихових медијатора, који у астми делују координисано али дисфункционално.

Патофизиолошка догађања одвијају се у две фазе, раној и касној **фази инфламације**. Рана фаза настаје у року од једног до две минута након контакта са алергеном. Због свог високог афинитета за имуноглобулин Е (IgE), главну улогу у овој фази имају мастоцити, који у присуству алергена активирају и ослобађају преформирани (хистамин, протеазе) и новоформирани медијаторе (цистеинил леукотријени (*Cysteinyl Leukotrienes* CLT-B₄, -C₄, -D₄, -E₄) и простагландини (PGD₂), који изазивају васкуларну дилатацију и ексудацију плазме у дисајним путевима. Важну улогу у инфламаторном процесу имају и микроциркулација и архитектура крвних судова (како горњих тако и доњих дисајних путева, јер код највећег процента оболелих истовремено постоје и ринитис и астма). Едем дисајних путева изазива њихово сужење, редукацију мукусног клиренса и компромитовање интегритета епитела. Касна фаза инфламације је модел настанка хроничне инфламације у слузници респираторног тракта, а карактеришу је повећан прилив и инфилтрација мукозе дисајних путева инфламаторним ћелијама (еозинофили, Т лимфоцити, базофили, неутрофили, макрофаги) те даља продукција и ослобађање цитокина. Превага Т2 одговора води локалном ослобађању Т2 типа цитокина (интерлеукин IL-4, -5, -9, -13), који индукују каскаду која повећава експресију медијатора, адхезивних молекула и хемокина и активацију и прераспodelу инфламаторних ћелија, изазивају диференцијацију, активацију и дуже преживљавање еозинофила (где кључну улогу игра IL-5) и даљу продукцију IgE од стране Б-ћелија (*B Lymphocytes*). Главна ефекторна ћелија је еозинофил, садржи грануле са протеинима (главни базични протеин, еозинофилни катјонски протеини, неуротоксини, еозинофилна пероксидаза, липидни медијатори, хистамин, IL-8) који проузрокују оштећење дисајних путева. У неалергијској еозинофилној

астми, када је епител оштећен било којим фактором, у већој мери се продукују IL-25, IL-33 и тимични стромални лимфопоетин (*Thymic Stromal Lymphopoietin* TSLP), који изазивају имунолошку реакцију типа T2 без алергијске сензибилизације и продукције IgE антитела. Неутрофилну инфилтрацију активира IL-8, а активирани су имунолошки путеви T1 и T17 и ослобађају ензиме, окси-радикале и липидне медијаторе који доводе до структурних промена у дисајним путевима, ремоделовања, а постају ирверзибилне током напредовања болести.

Препорука 1.2.

Главни узроци из животне средине који доводе до ХОБП су пушење дувана и удисање токсичних честица и гасова из загађеног ваздуха из домаћинства и спољне средине, али и други фактори животне средине и домаћина (А). Најважнији генетски фактор ризика за ХОБП су мутације гена SERPINA1, које јесу ретке али доводе до недостатка алфа-1 антитрипсина (алфа-1-АТ) (А, I).

Хиперреактивност дисајних путева је карактеристика астме. Она настаје због инфламације и хиперконтрактилности глатких мишића појачане активираним мастоцитима и, могуће, механотрансдукцијом (механички надражај ћелија се претвара у електрохемијску активност, утиче на ћелијску миграцију, пролиферацију глатких мишића и бројне физиолошке и патолошке процесе) независном од инфламације.

Ремоделовање дисајних путева је различитог интензитета: настају промене епитела, глатких мишића и васкулатуре, чије функционалне последице перзистирају и након елиминације алергена, уз смањену реакцију на примењене лекове, прогресивно погоршање плућне функције и повећан ризик за егзацербације и смртни исход (нарочито у случајевима неадекватног и/или нередовног лечења).

ФЕНОТИПОВИ АСТМЕ (КЛИНИЧКА ПРЕЗЕНТАЦИЈА)

Астма је хронична, дуготрајна болест коју карактеришу велике разлике унутар и између појединаца. Симптоми астме су неспецифични, а битни су њихова природа, учесталост и време појаве, узрочни фактори настанка и одговор на терапију, те је детаљна анамнеза веома битна, с обзиром на бројне диференцијално-дијагностичке дилеме или постојање придружених болести. Симптоми се обично погоршавају ноћу или у раним јутарњим часовима, варирају током времена и у интензитету и изазивају их идентификовани фактори (вирусна инфекција, напор, емоције, промене временских прилика, изложеност алергенима и издувним гасовима, пушење и друго).

Последње три деценије обележио је концепт „фенотипа и ендотипа астме“. Ендотип представља молекуларне механизме инфламације. Фенотип подразумева њене „видљиве“ карактеристике (односно комбинацију клиничких, биолошких и физиолошких особина) које настају интеракцијом генотипа и спољашњег окружења. Астма је хетерогена због вишеструких ендотипова и фенотипова болести, од којих сваки представља изазов у дијагностичком и терапијском смислу.

Препорука 1.3.

Дефинисање ендотипа астме на основу биомаркера и фенотипа на основу демографских, клиничких и патофизиолошких карактеристика омогућава прецизније лечење према индивидуалним потребама пацијента (Б, За).

Молекуларним, биохемијским и патохистолошким испитивањима идентификовани су нови и бројни ендотипови инфламације астме. На основу изражености имунолошке реакције и еозинофилије типа T2 у дисајним путевима учињена је подела на ендотипове T2 (еозинофилна астма) и Non-T2

(нееозинофилна астма). Тип T2 карактеришу често присуство атопије, настанак болести у ранијем добу, висок ниво крвне еозинофилије, фракције издахнутог азот монооксида (FeNO) и укупног серумског IgE и проинфламаторних цитокина IL-4, -5 и -13 и он је присутан код око 50% одраслих особа са астмом. Након алергијске сензибилизације и последичне стимулације дендритичних ћелија у присуству TSLP-а, кога продукују епителне ћелије, T „хелпер“ (*Th Cells*) 2 ћелије продукују IL-5 (неопходан за матурацију и преживљавање еозинофила), IL-4 (утиче на B ћелије и IgE синтезу) и IL-13. Већа еозинофилија повезана је са тежом астмом, чешћим егзацербацијама, јачом хиперрактивношћу и тежом бронхоопструкцијом. Фенотип „non-T2“ је слабије појашњен, а повезан је са активацијом T1 и/или T17 лимфоцита и/или поремећеном равнотежом T17/T регулаторних ћелија узрокованом оштећењем респираторног епитела микробима или полутансима.

Алергијски зависни или независни механизми који изазивају еозинофилну или нееозинофилну астму могу постојати заједно (мешовита инфламација), а инфламаторни профил се може мењати током времена. На Слици 1 су поједностављено објашњене сличности и разлике T2 и „non-T2“ астме.

Схема 1.1. Сличности и разлике између астме типа 2 (T2) и Non-T2 астме (модификовано према референци 2)



Напомена: ICS: инхалациони кортикостероид; T2 астма: астма типа 2, Non-T2: астма која није типа T2

Неки фенотипови астме се могу јасно дефинисати од почетка болести, али код многих то није могуће, а фенотипови се могу мењати током времена код истог пацијента. Најчешћи ендотипови и фенотипови су приказани у Табели 1.

Табела 1.1. Ендотипови и фенотипови астме (преузето из референце 4)

Ендотип	Фенотип	Клиничке карактеристике	Биомаркери	Ток болести
Тип Т2	Атопијска	Јасно дефинисана, рани настанак, сензитивна на стероиде	Крвна/спутум еозинофилија, специфична алерген IgE, високе вредности FeNO и укупног IgE	Могућа потврда, успешно лечење, очувана плућна функција
	Касни настанак	Придружени хронични синуситис са назалним полипима	Крвна/спутум еозинофилија, високе вредности FeNO	Различити начини почетка астме, честе егзацербације
	AERD	Настанак у адултној доби	Крвна/спутум еозинофилија, LTE4 у урину	Различити начини почетка астме, честе егзацербације
Тип Non-T2"	Неатопијска	Настанак у адултној доби	Неутрофили у индукованом спутуму, ММП-9 у БАЛ-у	Варијабилан ток и плућна функција
	Код пушача	Старија адултна популација	Неутрофили у индукованом спутуму	Честе егзацербације, лошија плућна функција
	Гојазни	Женски пол	Серумски интерлеукин 6	Тешки симптоми, очувана плућна функција
	Старији	Доб почетка астме >50 до > 65 година	Неутрофили у индукованом спутуму	Резистенција на кортикостероиде

Напомена: AERD: респираторна болест погоршана аспирином (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease); FeNO: фракција издахнутог азот монооксида; IgE: имуноглобулин Е; LTE4: леукотријен Е4; ММП-9: матрикс металопротеиназа- 9; БАЛ: бронхоалвеоларни лават

Тренутно, у свакодневној клиничкој пракси, једноставан метод „фенотипизације” подразумева сагледавање следећих чињеница и параметара: врста, учесталост и интензитет симптома, доб настанка астме, узрочни фактори погоршања, присуство атопије (наследна склоност), алергијских болести (алергија на лекове и храну, симптоми ринитиса/синуситиса, екцема и носних полипа), параметара спирометрије и процена лабораторијских биомаркера (крвна еозинофилија, укупна и специфична IgE антитела, кожни алергијски тест, фракција издахнутог азот монооксида (FeNO)). У Табели 2 су приказане карактеристике које је потребно и једноставно сагледати у свакодневном раду са особама које имају астму.

Табела 1.2. Поступци у свакодневној пракси за процену фенотипа астме

Симптоми	Врста, интензитет, учесталост
Доб болесника када је настала астма	У раном детињству или одраслом добу
Наследна склоност	Породична анамнеза
Алергијске и придружене болести	Алергија на храну, лекове, ринитис, синуситис, носни полипи, екцеми
Спирометрија	FEV1, FVC, FEV1/FVC
Кожни тест на инхалаторне алергене	
Лабораторијски биомаркери	Крвна еозинофилија, укупна и специфична IgE антитела, FeNO

Термин „астма“ је широк и описује више клиничких симптома са реверзбилном експиријумском бронхоопструкцијом и бронхијалном хиперреактивношћу. Међународни водичи у дефиницијама садрже реченицу „у присуству инфламације дисајних путева“ на листи критеријума болести, али се она тешко потврђује у пракси. Сагледавање клиничких, биолошких и физиолошких карактеристика идентификује синдроме и фенотипове пре него „једноставну болест“. Интензивна истраживања у последње три деценије су, несумњиво, омогућила напредак и боље разумевање имунобиолошких дешавања у астми која су различита и карактеристична за сваког пацијента (сваки пацијент има „своју астму“), па тиме и индивидуални (персонализован) терапијски приступ који је неопходан у доба савремене медицине.

Литература:

1. Global Initiative for Asthma (GINA). 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. Доступно на: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
2. Busse WW, Melén E, Menzies-Gow AN. Holy Grail: the journey towards disease modification in asthma. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 210183.
3. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018; 391(10122):783-800.
4. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 56(2):219-233.
5. Zvezdin B. Alergijska astma i rinitis-udružene bolesti disajnih puteva. Zadužbina Andrejević 2012. ISBN 978-86-525-0004-8
6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine* 2012;18(5):705-725.
7. Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, Burla D, Ding M, Jansen K, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy*. 2020; 75(12):3124-3146.
8. Bostantzoglou C, Delimpoura V, Samitas K, Zervas E, Kannies F, Gaga M. Clinical asthma phenotypes in the real world: opportunities and challenges. *Breathe (Sheff)*. 2015; 11(3):186-93.
9. Pavón-Romero GF, Serrano-Pérez NH, García-Sánchez L, Ramírez-Jiménez F, Terán LM. Neuroimmune Pathophysiology in Asthma. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9:663535.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА, ФАКТОРИ РИЗИКА И ПРЕВЕНЦИЈА АСТМЕ

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА АСТМЕ

Астма је већ 30 година друга по реду хронична респираторна болест у свету, иако се, у целини, њена глобална учесталост смањила са 3,9% године 1990. на 3,6% у 2017. Преваленција астме достиже врхунац у доби од пет до девет година и већа је међу дечацима него међу девојчицама у узрасту до девет година. Од десет година на даље, преваленција астме је константно већа у женском у односу на мушки пол.

Препорука 2.1.

Астма је глобални проблем и представља једну од главних хроничних незаразних болести у свету која погађа и децу и одрасле. Стопа смртности од астме се рапидно повећава са годинама и већа је код мушке деце и одраслих мушкараца. Смртност од астме је повезана са недовољном дијагнозом и лечењем (Б, 2а).

Према проценама из 2022. године, чак 262 милиона људи свих узраста и свих етничких група болују од астме. Астма је у порасту у свим деловима света где заједнице усвајају модеран начин живота и постају урбанизоване, као и упоредо са растом преваленције алергијских болести. Уз пројектовано повећање удела светске популације која живи у урбаним срединама, постоји вероватноћа да ће у наредне две деценије широм света доћи до значајног пораста броја људи који болују од астме.

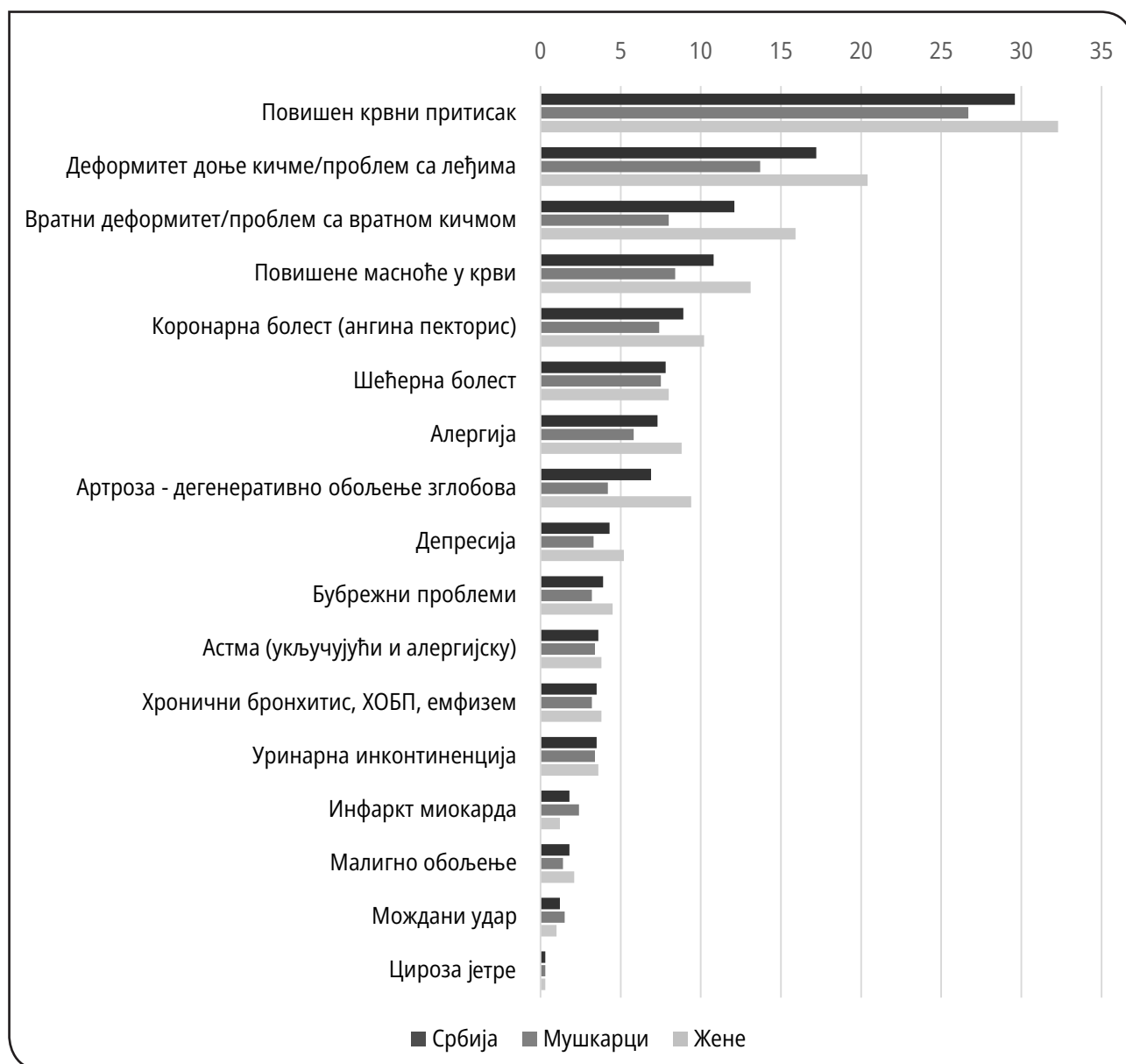
Процењује се да астма проузрокује 455.000 смртних случајева годишње широм света и глобално представља други по учесталости узрок смрти услед респираторних болести (после хроничне опструктивне болести плућа) (3). Постоје велике разлике између земаља и стопа смртности од астме није у корелацији са њеном учесталашћу. Смртност је висока у земљама где је приступ основним лековима низак. На жалост, многи смртни случајеви се могу спречити јер су последица неоптималне дугорочне медицинске неге и одлагања тражења помоћи током напада. У многим земљама, стопа смртности услед астме смањена је побољшањем лечења и неге (4).

Препорука 2.2.

Неконтролисана астма је удружена са значајним економским и социјалним оптерећењем и доводи до развоја неспособности и инвалидитета (Б, 2а).

Астма заузима 22. место у свету у глобалном оптерећењу друштва болестима, исказано у годинама живота коригованих у односу на неспособност (*Disability Adjusted Life Years, DALY*). Учесталост хоспитализације оболелих од астме представља још један показатељ озбиљности ове болести. Међутим, рутински здравствени статистички подаци нису доступни у већини земаља са ниским и средњим приходима. У земљама или регионима у којима постоји организовано лечење астме, које обухвата и успешно збрињавање коморбидитета, стопе хоспитализације су смањене (4, 5).

Слика 2.1. Учесталост најчешћих обољења и стања према полу, Република Србија, 2019.



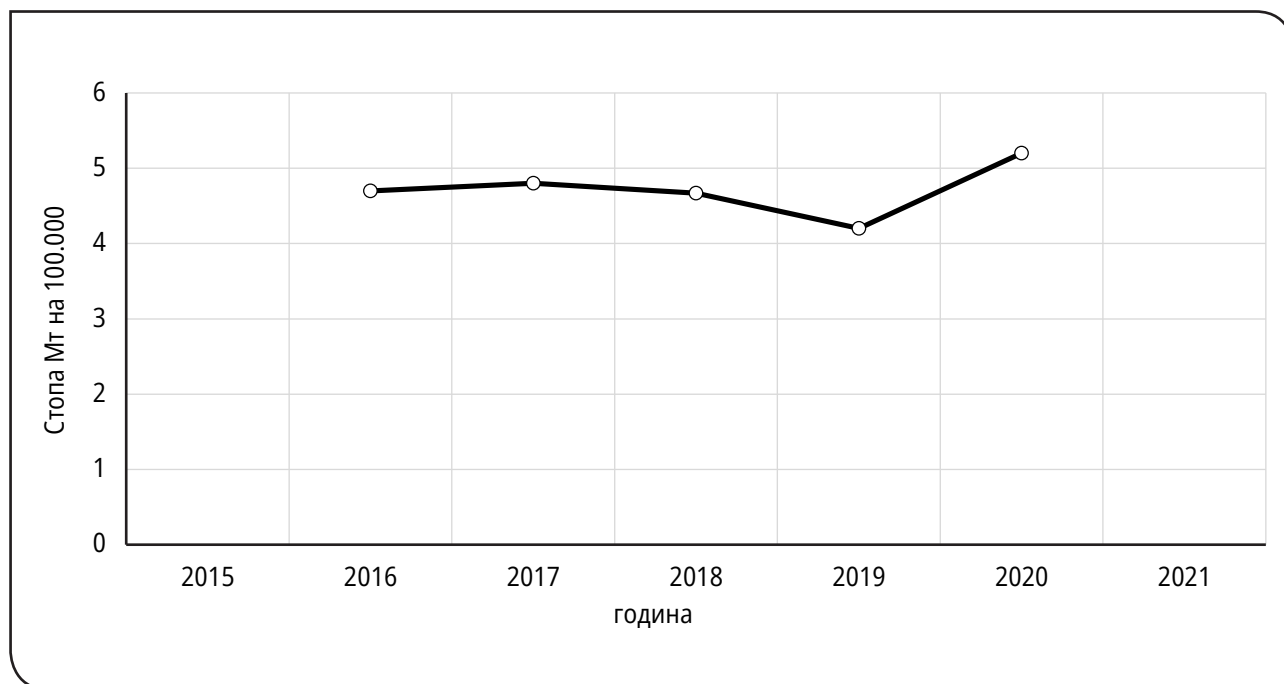
Астма је у Србији 2019. заузимала 11. место по учесталости међу свим обољењима и стањима становништва (видети Сliku 2.1).

Већ 20 година бележи се непрекидан пораст учесталости астме међу становницима узраста 20 година и више, са 2,2% у 2000. години па све до 3,7% у 2019. (6). Током 2019. године, астма је била за 10,5% учесталија међу женама у односу на мушкарце.

Стопа морталитета од астме у Републици Србији била је у благом паду од 2016. до 2019. године, док је у 2020. забележила пораст који би се могао приписати епидемији ковида-19 (Графикон 1), што ће будућа истраживања потврдити или оспорити.

Не постоји статистички значајна разлика у вредностима стопа морталитета међу половима. У 2017. и 2020, за разлику од других посматраних година, нешто виша стопа забележена је међу женама.

Графикон 2.1. Стопа морталитета од астме у Републици Србији у периоду 2016-2020.



ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК АСТМЕ

Препорука 2.3.

Астма је полигенетска болест у којој различити гени доводе до различитих патобиолошких промена. Експозиција унутрашњим и спољашњим алергенима, загађивачима и иритансима је удружена са развојем болести, контролом и егзацербацијама (Б, 2а).

Многи фактори су повезани са повећаним ризиком од развоја астме, иако је често тешко пронаћи један непосредан узрок. Астма је вероватнија ако астму имају и други чланови породице – нарочито блиски сродници, као што су родитељ или брат или сестра. Такође, појава астма је вероватнија код људи који имају друга алергијска стања као што су екцем и ринитис. Урбанизација је повезана са повећаном преваленцијом астме, вероватно због различитих фактора који су везани за животни стил. Догађаји у раном животу утичу на плућа у развоју и могу повећати ризик од астме. То укључује малу порођајну тежину, превремено рођење, изложеност дуванском диму и другим изворима загађења ваздуха, као и вирусне респираторне инфекције. Такође се сматра да изложеност низу алергена и иританса из животне средине повећава ризик од астме, укључујући загађење ваздуха у затвореном и на отвореном, гриње кућне прашине, плесни и професионалну изложеност хемикалијама, димовима или прашини. Деца и одрасли који имају прекомерну тежину или гојазност имају већи ризик од астме.

ПРЕВЕНЦИЈА АСТМЕ

Препорука 2.4.

Данас не постоји ефикасна стратегија превенције астме. Пренаталне интервенције, као што су избегавање алергена, дуванског дима и загађења током интраутериног развоја као и постнаталне у виду промоције дојења, здраве исхране и физичке активности, могу бити кључне у ограничавању почетних дефицита у функцији плућа. Остале стратегије усмерене на развој атопије, спречавање вирусних инфекција, примене суплемената и пробиотика су имале варијабилан успех. Стога су најзначајније интервенције промоција здравог начина живота и рано спровођење свих нефармаколошких и фармаколошких мера лечења према индивидуалним потребама пацијената (Б, 2а).

Превенција астме обухвата примарну превенцију, са циљем спречавања да се симптоми и знаци алергије и астме уопште појаве, и секундарну превенцију астме код предиспонираног детета које има, на пример, атопијски дерматитис. Терцијарна превенција је превенција симптома код оболелог детета. Продужено храњење мајчиним млеком може спречити респираторне инфекције, али нема сигурних доказа да може спречити и астму. Важно је избегавати излагање дуванским производима. Пошто је функција плућа смањена код новорођенчади чије су мајке пушачи, за такву децу је посебно важно да избегну погоршање оштећења пушењем у адолесценцији и млађој одраслој доби. Код деце са високим ризиком спроведена су испитивања како би се смањила изложеност алергенима, посебно грињама кућне прашине и животињском перути, али остаје да се докаже ефикасност таквих мера. Иако је алергијска сензибилизација повезана са раном изложеношћу алергенима, чини се да ниска изложеност животињској перути и грињама кућне прашине не смањује појаву бронхијалне астме у општој популацији. Спровођена су испитивања фармаколошке превенције коришћењем антихистаминика, али је њихов ефекат за сада ограничен. Рано увођење антиинфламаторних лекова попут инхалационих стероида може утицати на дугорочни развој астме, али и то је потребно испитати даљим истраживањима. Едукација о астми и школе за астму важни су начини едукације оболелих о примени мера превенције током учешћа у различитим активностима са циљем побољшања квалитета живота.

Литература:

1. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(6):585-596.
2. Доступно на: <https://www.erswhitebook.org/chapters/childhood-asthma/epidemiology/>
3. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
4. Mahdavian M, Power BH, Asghari S, Pike JC. Effects of Comorbidities on Asthma Hospitalization and Mortality Rates: A Systematic Review. *Can Respir J.* 2018; 2018: 6460379 5. Доступно на: http://globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2018.pdf.
5. Истраживање здравља становника Србије 2019. године. Републички завод за статистику. Београд. 2020.

ДИЈАГНОСТИЧКИ АЛГОРИТАМ И ПРОЦЕНА АСТМЕ

ДИЈАГНОСТИЧКИ АЛГОРИТАМ АСТМЕ

Дијагноза астме се не може поставити само на основу карактеристичних симптома, будући да се они могу јавити и у другим хроничним болестима. Доказе о дијагнози астме треба документовати приликом првог прегледа, с обзиром да може доћи до спонтане ремисије или значајног побољшања након започињања терапије, што у каснијем току отежава потврду дијагнозе. У случају клиничке ургенције терапија се може ординирати и дијагностички алгоритам одложити за један до три месеца.

Препорука 3.1.

Дијагноза астме се поставља на основу клиничке слике (кашаљ, отежано дисање, свирање у плућима) и објективне потврде тестовима плућне функције (Б, За).

Дијагноза астме се поставља на основу клиничке слике и функционалног испитивања. Вероватноћа астме је већа ако се симптоми понављају, јављају се током ноћи или рано ујутру или су повезани са специфичним окидачима као што су изложеност алергенима, вирусне инфекције, вежбање, временске промене, смех, јаки мириси или дим.

Препорука 3.2.

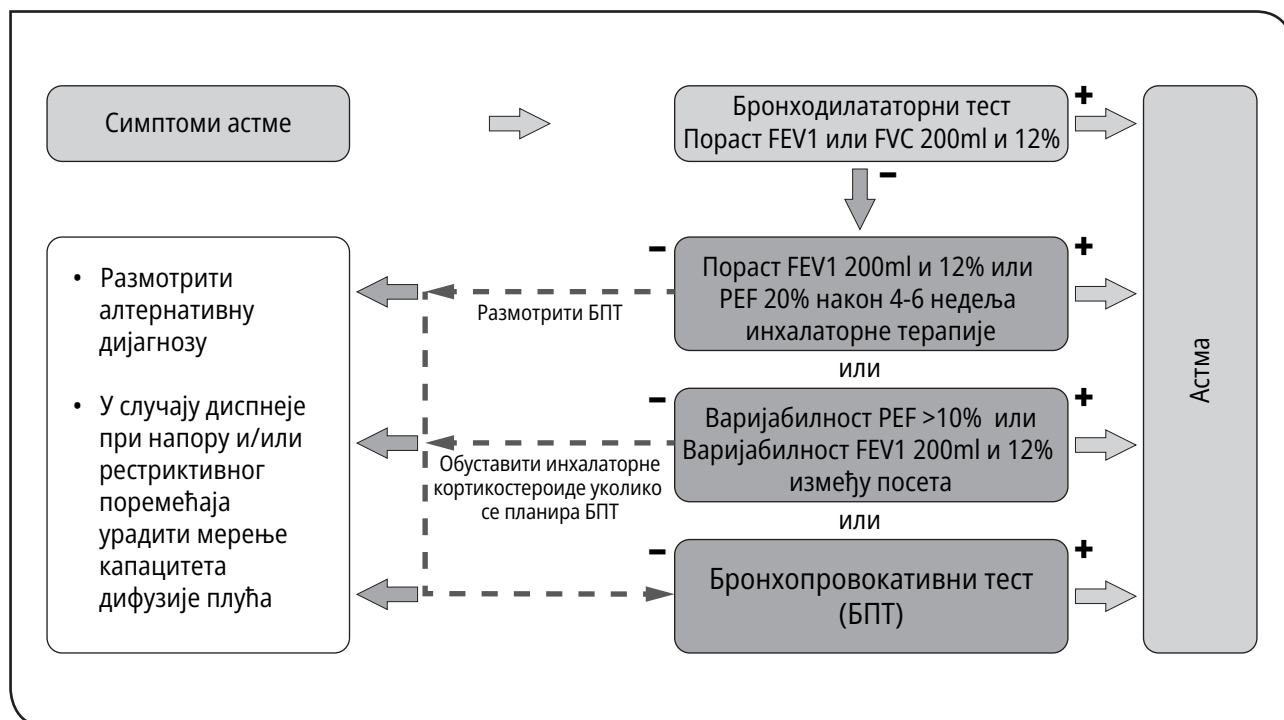
Спирометрија са бронходилататорним тестом је први корак у дијагностици астме. Негативан бронходилататорни тест не искључује астму (Б, За).

Дијагнозу треба потврдити објективном проценом, коришћењем тестова плућне функције, кад год је то могуће. Објективна потврда смањује могућност погрешне дијагнозе астме и касне дијагнозе других озбиљних здравствених стања која могу имитирати астму. Код више од 30% одраслих пацијената код којих је у примарној здравственој заштити постављена дијагноза астме њу није потврдио пулмолог након објективних мерења. Бронхијална хиперреактивност, позитиван одговор на бронходилататоре (раније називан „реверзибилност“) и варијабилност плућне функције патофизиолошка су обележја астме и њихово испитивање чини основу функционалне дијагностике.

Објективни тестови који се користе за дијагнозу астме су:

1. спирометријско тестирање са бронходилататорним тестом,
2. мерење варијабилности плућне функције,
3. мерење одговора плућне функције на примену терапије,
4. бронхопровокативни тестови.

Схема 3.1. Дијагностички алгоритам за астму



Напомена: FEV1: форсирани експираторни волумен у првој секунди (*Forced Expiratory Volume in First Second*); FVC: форсирани витални капацитет (*Forced Vital Capacity*); PEF: вршни експираторни проток (*Peak Expiratory Flow*); БПТ: бронхопровокативни тест

Функционалне тестове потребно је радити и интерпретирати у одсуству знакова респираторне инфекције. Испитивање треба започети спирометријским тестом и мерењем форсираног експираторног волумена у првој секунди (*Forced Expiratory Volume in First Second, FEV1*) и форсираног виталног капацитета (*Forced Vital Capacity, FVC*), као и њиховог односа (*FEV1/FVC*). Вредност *FEV1/FVC* мања од доње границе нормалности или код сумње на астму арбитрарно одређене границе од 75% указују на бронхијалну опструкцију. Код свих пацијената, како са опструкцијом тако и без ње, потребно је урадити тест одговора на бронходилататоре (бронходилататорни тест односно тест реверзибилности). Тестирање треба да буде стандардизовано и спроведено према критеријумима Америчког торакалног друштва/Европског респираторног удружења, са четири инхалације 100 микрограма салбутамола (укупно 400 микрограма) путем мерно дозног инхалера са комором. Када се испитивање врши у циљу постављања дијагнозе, пацијенти треба да обуставе употребу бронходилататора пре спирометријског тестирања (видети Табелу 3.1). Пре тестирања није потребно обустављати инхалацијске кортикостероиде и антилеукотријене.

Повећање *FEV1* или *FVC* за више од 12% и 200 милилитара у односу на иницијалну вредност сматра се позитивним тестом и говори у прилог дијагнозе астме, док негативан тест не искључује астму. Позитиван тест не треба користити у циљу диференцијалне дијагнозе астме и хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) будући да се позитиван тест виђа код око 20% пацијената са ХОБП. Повећање *FEV1* од 400 милилитара и 15% је ретко код ХОБП и снажно указује на астму, док повратак вредности плућне функције на нормалне вредности искључује ХОБП и карактеристика је астме.

Табела 3.1. Препоручено време обуставе лекова пре извођења бронходилататорног теста

Назив лека	Минимално време обуставе (сати)
Краткоделујући бета 2 агонисти (салбутамол)	6
Краткоделујући мускарински антагонисти (ипратропијум-бромид)	12
Дугоделујући бета 2 агонисти (формотерол или салметерол)	24
Ултра-дугоделујући бета 2 агонисти (индакатерол, вилантерол или олодатерол)	36
Дугоделујући мускарински антагонисти (тиотропијум, умеклидинијум, аклидинијум и гликопиронијум)	36-48
Теофилин	12

Препорука 3.3.

Код пацијената са негативним бронходилататорним тестом, реверзибилност и варијабилност плућне функције током времена или на примену терапије могу се користити за потврду дијагнозе астме (Б, 3а). Негативан тест не искључује астму (Б, 3а).

У случају негативног бронходилататорног теста, дијагноза астме се може поставити на основу како дневне варијабилности вршног експираторног протока (PEF) тако и варијабилности FEV1 између посета. Мерење PEF се врши посебним уређајима, мерачима вршног протока, који могу бити механички или дигитални. Ови уређаји су преносиви и једноставни за употребу и могу се користити више пута дневно, како пре тако и након инхалације бронходилататора и приликом тегоба. Ове карактеристике чине мерење варијабилности PEF посебно погодним за постављање дијагнозе професионалне астме. Са друге стране, овај преглед изразито зависи од напора самог пацијента и може потценити налаз плућне функције, због чега се не препоручује као први корак. Савремене технологије омогућиле су мерење вршног протока и мобилним телефонима путем одговарајућег додатка и софтвера, што значајно олакшава примену. PEF треба пратити током најмање две недеље, увек истим уређајем, сваког дана, најмање два пута дневно (по три маневра, при чему се као репрезентативна узима највећа вредност), у јутарњим и касним поподневним/вечерњим сатима. Просечна вредност дневних варијација (највећа-најмања дневна вредност/средња вредност) >10% током једне до две недеље говори у прилог астме. Одсуство варијабилности не искључује дијагнозу астме. Дијагноза астме се такође може поставити и на основу пораста FEV1 >200 милилитара и 12% (или PEF >20%) након 4-6 недеља примене инхалаторних кортикостероида или две недеље примене оралних кортикостероида.

Препорука 3.4.

За пацијенте са симптомима астме који имају нормалну функцију плућа треба размотрити бронхопровокативни тест (Б, За).

Ако клиничке карактеристике упућују на астму а пацијент има нормалну функцију плућа, треба размотрити бронхопровокативни тест. Бронхопровокативни тест може бити специфичан (директна стимулација алергеном) или неспецифичан. Неспецифични бронходилататорни тестови могу бити директни или индиректни. Код директних бронхопровокативних тестова врши се директан стимулус ефекторних ћелија (глатка мускулатура дисајног пута, ендотелне и секреторне ћелије), и то најчешће метахолином (трансмитаер) или хистамином (медијатор). У индиректним бронхопровокативним тестовима (хипертонислани раствор, манитол, тест напором итд) овај ефекат се постиже преко активације интермедијарних ћелија (леукоцита и неуронских ћелија) које ослобађају медијаторе или трансмитере. У дијагностици астме најчешће се користе директни неспецифични тестови са метахолином или хистамином, при чему се позитивним тестом сматра пад FEV1 за $\geq 20\%$ у односу на иницијалну вредност. Код индиректних бронхопровокативних тестова позитивним се сматра пад вредности FEV1 за 10% на тесту оптерећења напором, односно 15% на тесту са хипертоним сланим раствором или манитолом. Бронхопровокативним тестом се утврђује хиперреактивност дисајног пута, која је сем у астми присутна и у бројним другим болестима (ХОБП, бронхијектазије, респираторне инфекције, цистична фиброза, цилијарна дискинезија итд), те ове тестове карактерише висока сензитивност (негативан тест указује са великом вероватноћом да тегобе нису последица астме), и ниска специфичност (позитиван налаз може бити и последица других болести). Индиректни бронхопровокативни тестови су мање сензитивни али су специфичнији у односу на директне тестове.

Бронхопровокативне тестове је потребно радити у искусним и добро обученим центрима. Иако су углавном безбедни, бронхопровокативни тестови захтевају додатну опрему, реагенсе, време у лабораторији, обучено особље и приступ установама за реанимацију са квалификованим медицинским особљем за збрињавање ретких случајева тешке бронхоконстрикције. Стога је пре упућивања потребно пажљиво размотрити ризик и корист процедуре.

Посебну пажњу треба обратити на специфичне контраиндикације за бронхопровокативни тест као што су трудноћа, лактација, употреба инхибитора холинестеразе (нпр. за мијастенију гравис), FEV1 $< 60\%$ или 1,5 литара, односно 75% за индиректне тестове, стање након инфаркта миокарда или шлога уназад 3 месеца, неконтролисана хипертензија, анеуризма аорте, скорашње хируршке интервенције, повећан интракранијални притисак, као и постојање евентуалних контраиндикација за саму спирометрију. Време обуставе лекова код бронхопровокативних тестова је дуже у поређењу са бронходилататорним тестом (видети Табелу 3.2).

Када се бронхопровокативни тест ради у циљу постављања дијагнозе астме, редовну употребу инхалаторних кортикостероида и антилеукотријена треба обуставити најмање 4-8 недеља пре теста због њиховог антиинфламаторног ефекта. Појединачне дозе ових лекова немају значајног ефекта на хиперреактивност. Антихистаминици не утичу на бронхопровокативни тест метахолином, али код других бронхопровокативних тестова потребно их је обуставити најмање 72 сата пре теста.

Табела 3.2. Препоручено време обуставе лекова пре извођења бронхопровокативног теста са метахолином

Назив лека	Минимално време обуставе
Краткоделујући бета 2 агонисти (салбутамол)	6 сати
Краткоделујући мускарински антагонисти (ипратропијум-бромид)	12 сати
Теофилин	24 сати
Дугоделујући бета 2 агонисти (формотерол или салметерол)	36 сати
Ултра-дугоделујући бета 2 агонисти (индакатерол, вилантерол или олодатерол)	48 сати
Дугоделујући мускарински антагонисти (тиотропијум, умеклидинијум, аклидинијум и гликопиронијум)	7 дана
Инхалаторни кортикостероиди*	4-8 недеља
Антилеукотријени*	4-8 недеља

* Уколико је пацијент на редовној терапији овим лековима

Препорука 3.5.

Фракција издахнутог азот оксида (FeNO) >50ppb је добар предиктор одговора на терапију инхалаторним кортикостероидима и може помоћи у постављању дијагнозе астме. Негативан FeNO тест не искључује астму (Б, 3а).

Ако дијагноза астме није успостављена на основу бронходилататорног тестирања, водич Европског респираторног удружења из 2022. године препоручује да се FeNO уврсти у дијагностички алгоритам. Вредност FeNO >50ppb је предиктор доброг одговора на терапију инхалаторним кортикостероидима и говори у прилог дијагнозе астме типа Т2, иако повишене вредности могу бити присутне и у другим стањима (као што су еозинофилни бронхитис, алергијски ринитис, атопија и екцем). Ниже вредности не искључују астму. Пушење и терапија инхалаторним кортикостероидима значајно снижавају FeNO, што је важно узети у обзир приликом интерпретације налаза. Вредности IgE и еозинофила у периферној крви као и њихова комбинација се не препоручују за постављање дијагнозе астме, али могу помоћи у фенотипизацији астме типа Т2.

Серијска мерења плућне функције током времена могу се користити за документовање варијабилности експираторног протока, што говори у прилог астме, али може помоћи и код постављања диференцијалне дијагнозе других респираторних поремећаја као што су рестриктивне болести плућа (прогресивно смањење форсираног виталног капацитета), опструкција горњих дисајних путева (плато у инспираторном или експираторном делу кривуље проток-волумен) или дисфункција гласних жица (спљоштен, скраћен или тестерасти изглед инспираторног дела спирометријске кривуље).

Други тестови плућне функције који се користе у дијагностици и диференцијалној дијагнози астме су капацитет дифузије за угљен моноксид (DLCO) и телесна плетизмографија.

- а. DLCO је потребно урадити код пацијената са упорним симптомима диспнеје при напору и/или рестриктивним поремећајем плућне функције. Код астме, DLCO је нормалан или повишен. Смањење DLCO (<80% предвиђене вредности или <доње границе нормалности) може указивати на ХОБП, интерстицијумску или васкуларну болест плућа и срчану инсуфицијенцију.
- б. Телесна плетизмографија је у односу на спирометрију комплекснији преглед, захтева техничку експертизу обученог лабораторијског особља и ограничено је доступна. Њоме се директно могу мерити укупан (Rtot) и специфичан (sRt) отпор у дисајним путевима, као и плућни волумени и капацитети, интраторакални гасни волумен (*Intrathoracic Gas Volume*, ITGV), резидуални волумен (*Residual Volume*, RV) и тотални плућни капацитет (*Total Lung Capacity*, TLC). Вредности ITGV>135%, RV>135% и RV/TLC>130% предвиђених вредности указују на хиперинфлацију плућа. RV/TLC>130% предвиђених вредности има високу специфичност (>90%), али ниску сензитивност (25%), док мерење отпора нема значај у предвиђању позитивног метахолинског теста код пацијената са нормалним FEV1/FVC. Стога се телесна плетизмографија не препоручује као рутинска дијагностичка метода у постављању дијагнозе астме. Она је неопходна за потврду постојања рестриктивног поремећаја вентилације уколико спирометријски налаз указује на њега.

Рендгенски снимак грудног коша је користан како би се искључила друга стања која могу да имитирају астму. Компјутеризована томографија (СТ) грудног коша високе резолуције користи се код сумње на друге болести плућа и у склопу испитивања тешке астме. Нискодозна СТ се може користити у склопу скрининга карцинома плућа код старијих од 50 година који су активни пушачи или бивши пушачи који су престали да пуше пре 10 и мање година.

ПРОЦЕНА КОНТРОЛЕ И СТЕПЕНА ТЕЖИНЕ АСТМЕ

Препорука 3.6.

Контролу симптома астме треба проценити при свакој посети. Нумерички тестови за контролу астме, као што су тест контроле астме или упитник за контролу астме препоручени су за процену степена контроле болести и праћење одговора на терапију (Д, 5).

Контрола астме има два домена: контролу симптома и контролу ризика од нежељених догађаја (егзацербација, развоја фиксне бронхоопструкције и нежељеног дејства лекова). Контрола симптома астме се процењује упитницима, као што су тест контроле астме и упитник за контролу астме.

Тест контроле астме (*Asthma Control Test*, АСТ) је најчешће коришћен упитник за процену контроле астме и валидиран је за употребу на српском језику. Састоји се од пет питања која се односе на учесталост дневних и ноћних симптома, употребу лекова за брзо отклањање тегоба, ефекат астме на свакодневно функционисање и укупну самопроцену контроле астме у протекле 4 недеље. Вредност АСТ теста износи од 5 до 25 бодова, при чему већи скор означава бољу контролу астме (20-25, добра контрола астме; 15-19 делимична контрола астме; <15 неконтролисана астма). Минимална клинички значајна разлика између два мерења износи 3 бода.

Упитник за контролу астме (*Asthma Control Questionnaire*, АСQ) има вредности од 0 до 6 (при чему већа вредност указује на лошију контролу). Минимална клинички значајна разлика између два мерења износи 0,5 бода.

Табела 3.3. Фактори ризика за неповољан ток астме

Фактори ризика за егзацербације	
Фактори који се могу модификовати	
Контрола астме	Лоша контрола астме
Лекови	Прекомерна употреба краткоделујућих бета-2 агониста (≥ 3 канистера годишње или ≥ 1 месечно) Некоришћење инхалаторних кортикостероида Неправилна техника инхалације Лоша адхеренца
Коморбидитети и посебна стања	Гојазност Хронични риносинуситис Гастроезофагеална рефлуксна болест Потврђена алергија на храну Трудноћа Психолошки и социоекономски проблеми
Спољашњи фактори	Пушење и изложеност дуванском диму Алергени Аерозагађење
Функција плућа	Низак FEV1, посебно $< 60\%$ Изразито позитиван бронходилататорни тест
Инфламаторни маркери	Повишени еозинофили или FeNO код пацијената на терапији инхалаторним кортикостероидима
Независни фактори (не могу се модификовати)	
	Интубација и пријем у јединицу интензивне неге ≥ 1 тешка егзацербација у последњих 12 месеци
Фактори ризика за перзистентну бронхоопструкцију	
Анамнеза	Превремени порођај, мала порођајна тежина Хронична хиперсекреција слузи
Лекови	Изостанак инхалаторних кортикостероида у терапији пацијената који су имали тешку егзацербацију
Функција плућа и лабораторија	Низак почетни FEV1 Еозинофилија у крви или у спутуму
Фактори ризика за нежељена дејства лекова	
Системска	Честа системска примена оралних кортикостероида Висока доза инхалаторних кортикостероида
Локална	Висока доза инхалаторних кортикостероида Лоша техника инхалације

Будући ризик од егзацербација је потребно проценити увек, чак и када је контрола симптома добра. Процена фактора ризика за неповољан ток астме је приказана је у Табели 3.3.

FEV1 се не користи у процени контроле симптома астме, али се користи у процени ризика, будући да су ниске вредности FEV1 предиктори егзацеребација и пада плућне функције. Реверзибилност FEV1 на бронходилататорном тесту код пацијената који су претходно узели терапију сугерише лошу контролу астме.

Препорука 3.7.

Степен тежине астме (блага, умерена или тешка) се процењује на основу најнижег терапијског корака којим је могуће постићи контролу симптома и превенцију егзацербација (Д, 5).

Процена тежине астме врши се након најмање два до три месеца терапије, на основу терапијског корака који је потребан за постизање контроле симптома и превенцију егзацербација (видети Табелу 3.4). Пре класификације степена тежине астме потребно је оптимализовати лечење и утврдити најнижи терапијски корак којим је постигнута потпуна контрола астме. Тешка астма се мора разликовати од астме коју је тешко лечити због коморбидитета или лоше адхеренце.

Табела 3.4. Процена тежине астме

Тежина астме	Дефиниција
Блага астма	Добро контролисана на ниској дози инхалаторног кортикостероида или комбинацијом форметерол/инхалаторни кортикостероид по потреби (корак 1 или 2)
Умерена астма	Добро контролисана на ниским дозама инхалаторног кортикостероида/дугodelујућег бета-2 агониста или умереним дозама инхалаторног кортикостероида/ дугodelујућег бета-2 агониста (корак 3 и 4)
Тешка астма	Неконтролисана упркос третману из корака 4 или 5 или захтева третман из корака 5 да би се спречило да постане неконтролисана

Више се не препоручује ранија класификација тежине астме на интермитентну, благу перзистентну, умерену перзистентну и тешку перзистентну астму која се заснивала на симптомима, потреби за краткodelујућим бронходилататорима и плућној функцији, будући да и пацијенти са интермитентном астмом могу имати тешке или фаталне егзацербације чији је ризик значајано смањен коришћењем лекова који садрже инхалаторне кортикостероиде у поређењу са краткodelујућим бронходилататорима по потреби.

Литература:

1. Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *Eur Respir J*. 2022 Sep;60(3):2101585.
2. 2022 GINA Main Report [cited 2022 Jun 6]. Доступно на: <https://ginasthma.org/>.
3. Milenkovic B, Ristic S, Mirovic D, Dimic-Janjic S, Jankovic J, Djurdjevic N, et al. Validation of the Serbian version of the Asthma Control Test. *Vojnosanit Pregl*. 2019;76(10):1029–36.
4. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 15;200(8):e70–88
5. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, the Bronchoprovocation Testing Task Force, Carlsen KH, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017 May;49(5):1601526.
6. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, Hall GL, Carlsen KH, Kaminsky DA, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J*. 2018 Nov;52(5):1801033.

ТЕРАПИЈА АСТМЕ

ЦИЉЕВИ ЛЕЧЕЊА АСТМЕ

Препорука 4.1.

Дугорочни циљеви лечења астме су усмерени на постизање добре контроле симптома, превенцију егзацербација, побољшање квалитета живота и смањење ризика од развоја перзистентне опструкције, нежељених ефеката лечења и морталитета (Д, 5).

Ефикасно лечење подразумева развој партнерског односа између пацијената и пружалаца здравствених услуга, а приликом одабира терапије се морају поштовати пацијентови циљеви и преференције. Астма се мора непрекидно сагледавати, а терапија се прилагођава у односу на актуелно стање. Приликом доношења одлуке треба узети у обзир индивидуалне факторе ризика, коморбидитете који могу допринети тежини болести и утицати на терапијски одговор, као и практичне аспекте који укључују технику инхалације, цену лекова и друго.

Препорука 4.2.

Нефармаколошке мере могу у значајној мери утицати на контролу болести и стога их треба увек примењивати уз фармакотерапију (Б, 2а).

Нефармаколошке мере укључују:

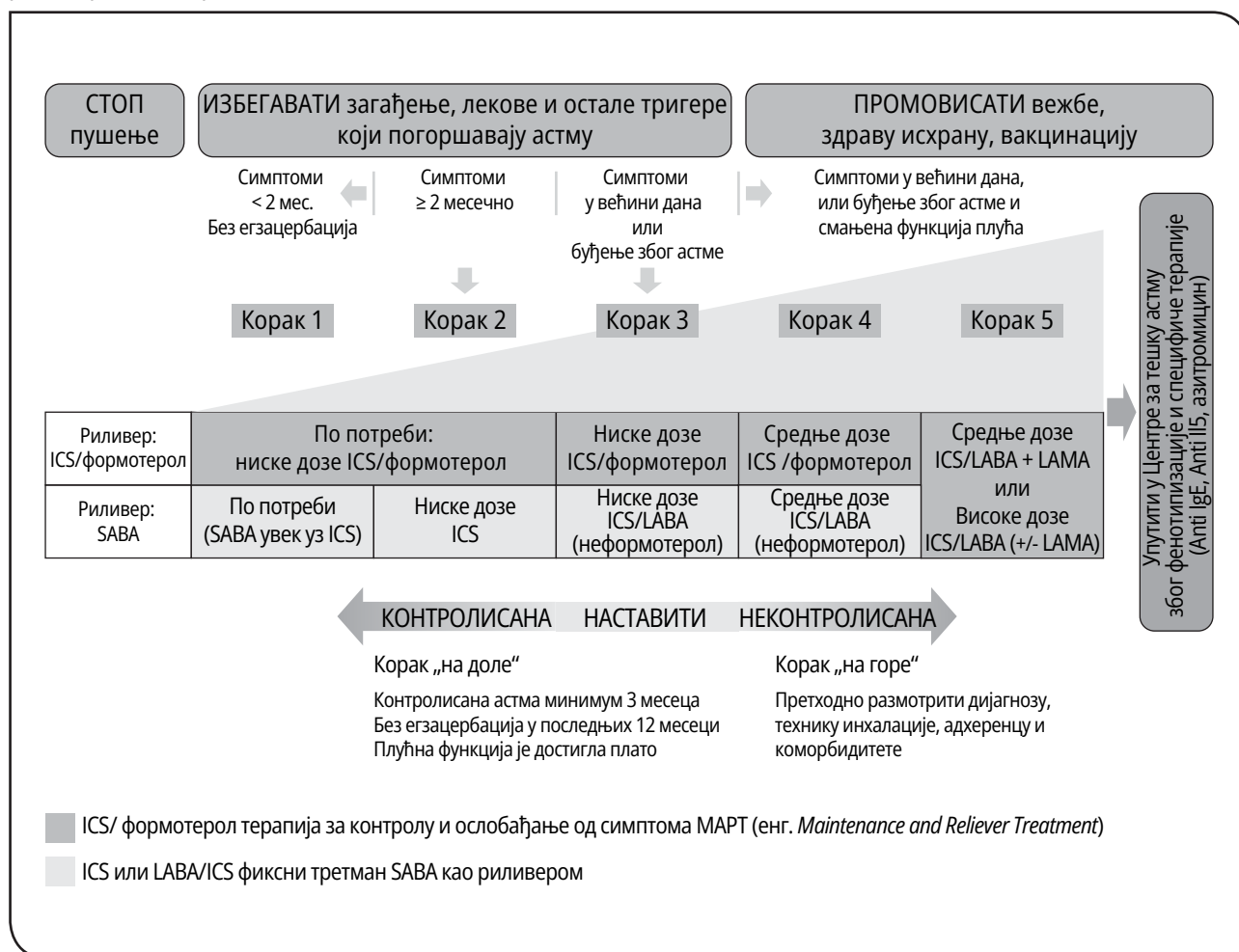
1. Престанак пушења: при свакој посети едуковати пушаче о штетном утицају дуванског дима на астму, снажно охрабривати престанак пушења и омогућити приступ програмима за одвикавање од пушења. Саветовати родитеље и старатеље да елиминишу пушење у просторијама и аутомобилима које користе деца са астмом.
2. Физичка активност: подстицати особе са астмом на редовну физичку активност. Дати савете о лечењу бронхоопструкције изазване физичком активношћу.
3. Испитивање професионалне астме: код свих пацијената са касним почетком испитати професионалну изложеност, идентификовати алергене и иритансе који утичу на астму и подржати промену радног места.
4. Идентификовање респираторне болести изазване аспирином: увек питати о претходним реакцијама на нестероидне антиинфламаторне лекове (НСАИЛ) и аспирин и дати савете о примени алтернативних лекова. Особама које нису имале тегобе повезане са коришћењем аспирина и НСАИЛ не препоручује се њихово избегавање.
5. Испитивање сензибилизације на инхалаторне алергене: иако алергени могу допринети симптомима астме код сензибилизираних пацијената, избегавање алергена се не препоручује као општа стратегија за астму.
6. Идентификовање окидача симптома астме: неке уобичајене окидаче за симптоме астме (нпр. вежбање, смех) не треба избегавати, а друге (нпр. вирусне респираторне инфекције, стрес) је тешко избећи и треба их контролисати када се појаве.

Оптерећење симптомима треба објективно пратити употребом стандардизованих упитника као што су Тест контроле астме (*Asthma Control Test*, АСТ) или Упитник за контролу астме (*Asthma Control Questionnaire*, АСQ).

СТЕПЕНАСТИ ПРИСТУП ЛЕЧЕЊУ АСТМЕ – ТЕРАПИЈСКИ КОРАЦИ

Астма се лечи „степенастим“ приступом, зависно од тежине клиничке презентације приликом иницијалног или контролних прегледа. Када се једном постигне добра контрола болести, може се разматрати постепено смањивање интензитета лечења, док се у случају лоше контроле интензитет лечења повећава (видети Сliku 4.1). У терапијском приступу треба поштовати принцип примене најнижих доза лекова којима се постиже добра контрола болести (видети Табелу 4.1).

Слика 4.1. Терапијске опције за адолесценте и одрасле приказане у две терапијске траке у односу на препоручени риливер (лек за брзо отклањање тегоба)



Препорука 4.3.

Највећи приоритет у лечењу астме је редукција егзацербација, чиме се смањују ризици за лоше исходе и оптерећење астмом и потреба за применом оралних кортикостероида (А, 1а).

Избор лечења треба да буде индивидуално прилагођен, а фокус треба да буде на обезбеђивању придржавања третмана који садржи ICS (способност правилног коришћења инхалатора, преференција режима дозирања), примарним терапијским циљевима (контрола астме и смањење ризика од егзацербација) и трошковима, који могу значајно да варирају између исте класе лекова. Код пацијената са историјом егзацербација или високим ризиком од погоршања, MART представља пожељну опцију.

Табела 4.1. Приказ ниских, средњих и високих доза ICS-а

Инхалациони кортикостероид (ICS) и врста инхалатора	Укупна дневна доза ICS (мцг)		
	ниска	средња	висока
Беклометазон дипроприонат (рМДИ, стандардне партикуле, HFA)	200-500	>500-1.000	>1.000
Беклометазон дипроприонат (DPI или рМДИ, екстрафине партикуле, HFA)	100-200	>200-400	>400
Будезонид (DPI или рМДИ, стандардне партикуле, HFA)	200-400	>400-800	>800
Циклзонид (рМДИ, екстрафине партикуле, HFA)	80-60	>160-320	>320
Флутиказон фуروات (DPI)		100	200
Флутиказон проприонат (DPI)	100-250	>250-500	>500
Флутиказон проприонат (рМДИ, стандардне партикуле, HFA)	100-250	>250-500	>500

Напомена: ICS: инхалацијски кортикостероид; DPI: инхалер сувог праха; рМДИ: мерно-дозни инхалер; HFA: хидрофлуороалкан

Препорука 4.4.

Адолесценти и одрасли са астмом – укључујући и пацијенте који имају ретке симптоме – морају у терапији имати лек за контролу болести који садржи инхалаторне кортикостероиде (ICS) како би се смањило ризик од тешких егзацербација (А, 1а).

Лечење ICS-има се препоручује код свих пацијената, чак и код пацијената са благом астмом, због ризика од тешких егзацербација. Ниска доза ICS-а значајно смањује хоспитализације и смртност услед астме и веома је ефикасна у превенцији тешких егзацербација, смањењу симптома, побољшању функције плућа и превенцији бронхоопструкције изазване напором. Рано лечење ниским дозама ICS-а је повезано са бољом плућном функцијом у поређењу са пацијентима који имају симптоме ≥ 2 година пре започињања лечења. Осим тога, пацијенти који не узимају ICS-е и доживе тешку егзацербацију имају дугорочно лошије параметре плућне функције од оних који су започели терапију ICS-има.

Препорука 4.5.

Сваком пацијенту са астмом треба препоручити лек за отклањање симптома (риливер), који може укључивати или формулацију ниских доза ICS-формотерола (антиинфламаторни риливер, AIR) или краткоделујући бета2 агонист (SABA) заједно са ICS-ом. Примена SABA као самосталне терапије астме (без ICS-а) се не препоручује због ризика од настанка тешких егзацербација (А, 1а).

Примена ICS-формотерола као риливера (антиинфламаторни риливер, AIR) је преферирани приступ у лечењу астме због постојања снажних доказа о смањењу ризика од тешких егзацербација у поређењу са режимима који се заснивају на SABA као риливером. Антиинфламаторни риливер из једног инхалатора се примењује у свим корацима лечења, у то у корацима 1-2 као терапија по потреби, док се у корацима 3–5 пацијентима препоручује редовна примена ICS-формотерола као терапија за контролу болести, док је у случају појаве симптома потребно користити исти инхалатор по потреби (терапија одржавања и ослобађања тегоба (*Maintenance and Reliever Treatment*, MART). Антиинфламаторни риливер се не препоручује као лек за смањење симптома код пацијената којима је препоручена било која друга ICS-LABA (не-формотерол) формулација.

Примена SABA за смањење симптома је алтернативни приступ када примена AIR-а није могућа или пацијенти не желе да је користе. SABA се увек мора користити уз ICS. Пре прописивања SABA као лека за ублажавање симптома треба размотрити да ли пацијент редовно користи терапију за контролу астме, односно да ли узима ICS сваки пут када користи и SABA.

Препорука 4.6.

На Кораку 1, за лечење пацијената који имају ретке симптоме астме (мање од 2 пута месечно) и немају ризике за егзацербације односно немају егзацербације у последњих 12 месеци препоручује се примена лекова по потреби само у случају појаве симптома и то: или ниских доза ICS-формотерола или SABA уз које се увек мора користити и ICS у ниској дози. Антиинфламаторни риливер се може препоручити као риливер пре физичке активности (Б, 2а).

Применом AIR-а по потреби, у поређењу са SABA по потреби на кораку 1-2, смањује се ризик од тешких егзацербација за 60–64%, док су посете хитној медицинској служби или хоспитализације смањене за 65%. Ефикасност ICS-формотерола за спречавање бронхоопструкције изазване напором (пре физичке активности), је слична ефикасности ICS-а који се примењује свакодневно уз SABA пре физичке активности. Ово сугерише да пацијентима којима је прописан ICS-формотерол (AIR) по потреби не треба прописати SABA пре излагања физичкој активности.

Доступне комбинације ICS-формотерола који се може користити као AIR су будезонид-формотерол (у дози од 160/4,5 мцг) и беклометазон-формотерол (у дози од 100/6 мцг). Максимална препоручена доза у једном дану је укупно 12 инхалација за будезонид-формотерол и беклометазон-формотерол (видети Табелу 4.2).

Табела 4.2. Препоручене дозе ICS-формотерола у различитим корацима лечења астме

Лек: мцг/инхалацији (максимални број инхалација на дан)	Фреквенција дозирања ICS-формотерол формулација погодна за AIR терапију
Будезонид-формотерол 160/4.5 (DPI) (максимално 12 инхалација/дан)	КОПАК 1-2 (AIR): 1 инхалација по потреби КОПАК 3: 1 инхалација 2 пута дневно, плус 1 инхалација по потреби КОПАК 4: 2 инхалације 2 пута дневно, плус 1 инхалација по потреби КОПАК 5: 2 инхалације 2 пута дневно, плус 1 инхалација по потреби
Беклометазон-формотерол 100/6.0 (pMDI или DPI) (максимално 12 инхалација/дан)	КОПАК 1-2 (AIR): 1 инхалација по потреби КОПАК 3: 1 инхалација 2 пута дневно, плус 1 инхалација по потреби КОПАК 4: 2 инхалације 2 пута дневно, плус 1 инхалација по потреби КОПАК 5: 2 инхалације 2 пута дневно, плус 1 инхалација по потреби

Напомена: AIR: антиинфламаторни риливер; DPI: инхалатор сувог праха; pMDI: мерно-дозни инхалатор под притиском

Посебан изазов у дијагностиковању може представљати разликовање ХОБП и инфекције вирусом. (3)

Код пацијената на Кораку 1 се може препоручити примена SABA који се користе само у случају појаве симптома и увек заједно са ниским дозама ICS-а. Ово може бити опција ако ICS-формотерол по потреби није доступан, или пацијенти не жели да га користе. Важно је имати на уму да је адхеренца на истовремену употребу ICS увек када се користи и SABA веома мала код пацијената који ретко имају симптоме. Прекомерна употреба SABA у погоршањима симптома доводи до повећања бронхијалне хиперреактивности и повећања инфламације дисајних путева, чиме се повећава ризик од тешких егзацербација и леталног исхода.

Препорука 4.7.

На Кораку 2, за лечење пацијената који имају симптоме астме или потребу за лековима за брзо отклањање симптома два пута месечно или чешће, препоручује се или ниска доза ICS-формотерола по потреби (AIR) или ниска доза ICS-а уз SABA као риливер. Пре увођења SABA као риливера потребно је проценити вероватноћу адхеренце свакодневног узимања ICS-а (A, 1a).

Постоји велики број доказа из рандомизованих и опсервационих клиничких студија који показују да су ризици од тешких егзацербација, хоспитализација и морталитета значајно смањени редовном применом малих доза ICS-а (смањење ризика за 50% чак и код пацијената који имају ≤ 1 симптома недељно). Пацијенти који редовно користе ICS имају бољу контролу симптома у поређењу са пацијентима који користе AIR по потреби. Основни проблем у овој терапијској опцији је адхеренца на редовну терапију код пацијената који ретко имају симптоме.

У реалној клиничкој пракси, AIR који се користи по потреби само у случају појаве симптома (без терапије одржавања) има доказано сличан ризик од настанка егзацербација у поређењу са режимом лечења који препоручује свакодневну примену ниских доза ICS-а уз SABA по потреби, док су посете хитној медицинској служби и хоспитализације биле смањене за 37% код пацијената који су користили AIR. Ова разлика настаје због слабе адхеренце која значајно повећава ризик за самосталну примену SABA приликом појаве симптома, а тиме се повећава и ризик од тешких егзацербација.

Препорука 4.8.

На Кораку 3, за лечење пацијената који имају симптоме астме скоро сваког дана (4-5 дана недељно) или буђење услед симптома астме једном недељно или чешће, посебно уколико постоје фактори ризика за егзацербације, препоручује се примена или ниске дозе ICS-формотерола уз AIR (MART) или ниске дозе ICS/LABA уз SABA по потреби (A, 1a).

Код започињања терапије ниским дозама ICS-формотерола препоручује се примена једног инхалатора за терапију одржавања и за брзо отклањање симптома (MART). Ова терапијска опција смањује ризике од тешких егзацербација у поређењу са другим терапијским опцијама (терапија одржавања ICS-LABA или средње дозе ICS са SABA по потреби). Терапија MART је преферирана опција за пацијенте са претходном историјом тешких егзацербација. Пре увођења фиксне комбинације ниских доза ICS-LABA (не-формотерол) уз SABA за брзо отклањање симптома неопходно је проценити вероватноћу адхеренце свакодневног узимања терапије одржавања.

Препорука 4.9.

На Кораку 4/5, за лечење пацијената који имају иницијалну презентацију астме као неконтролисана, или са акутном егзацербацијом препоручује се средња доза ICS-формотерола уз исти лек за отклањање симптома (MART) или средња или висока доза ICS/LABA уз SABA по потреби. (B, 3b).

Пацијенти чија је астма неконтролисана у кораку 3, упркос доброј адхеренци и правилној техници инхалације, могу имати користи од повећања дозе одржавања ICS-формотерола на средње високу дозу ICS-а. Доза одржавања се може повећати удвостручавањем броја редовних инхалација, док је лек за брзо отклањање симптома и даље ниска доза ICS-формотерола (AIR). Максимална препоручена доза у једном дану је иста као у Кораку 3. Примена високих доза ICS-а препоручује се само као пробна терапија у трајању од 3-6 месеци због ризика од нежељених ефеката терапије.

Код пацијената са неконтролисаним симптомима и/или егзацербацијама упркос терапији према Кораку 4 треба проценити факторе ризика, оптимизовати терапију и упутити их на процену у Центре за тешку астму која укључује утврђивање фенотипа тешке астме и потенцијалну додатну терапију (видети Поглавље 7).

Препорука 4.10.

Додатне терапијске опције на Кораку 5 укључују: LAMA за пацијенте ≥ 18 година (≥ 6 година за тиотропијум) у одвојеним или комбинованим „троструким“ инхалаторима, антагонисти леукотријенских рецептора (LTRA), биолошка терапија за тешку астму и азитромицин. Орални кортикостероиди се више не препоручују као терапија одржавања, осим ако не постоје друге терапијске опције (А, 1а).

Дугоделујући антихолинергици (LAMA) доводе до побољшања плућне функције и смањења егзацербација, али без клинички значајног смањења симптома. Пре увођења LAMA пацијентима са егзацербацијама треба повећати дозу ICS-а на средње високу или спровести лечење режимом MART.

Препорука 4.11.

На свим корацима лечења астме могуће је увести антагонист леукотријенских рецептора (LTRA) као додатни лек за контролу болести (Б, 2б).

Антагонисти леукотријенских рецептора (LTRA) се могу препоручити код пацијената са алергијским ринитисом и астмом, код астме узроковане напором, респираторне болести погоршане аспирином и астме код пушача. Антагонисти леукотријенских рецептора су мање ефикасни од ICS-а, нарочито у погледу превенције егзацербација. Примена ових лекова може бити удружена са ризиком од нежељених ефеката на ментално здравље.

Препорука 4.12.

Одрасли пацијенти са хроничним риносинуситисом који су алергични на гриње и имају $FEV_1 > 70\%$ предвиђених вредности могу се лечити сублингвалном имунотерапијом (Б, 2а).

За додатне информације о примени сублингвалне имунотерапије видети Поглавље 6, Алергија и астма.

ПРОЦЕНА ОДГОВОРА И ПРИЛАГОЂАВАЊЕ ТЕРАПИЈЕ АСТМЕ

Пожељно је пацијента проценити након 1-3 месеца од започињања лечења, потом на сваких 3-4 месеца током прве године лечења и након тога на најмање 6 месеци код добро контролисане болести. У трудноћи астму треба процењивати сваких 4-6 недеља. Након егзацербације, треба заказати преглед у року од недељу дана. Учесталост прегледа зависи од пацијентовог почетног нивоа контроле симптома, фактора ризика, одговора на почетни третман и његове способности и спремности да се укључи у самоконтролу са акционим планом.

ПОВЕЋАЊЕ ТЕРАПИЈЕ АСТМЕ (КОРАК НА ГОРЕ У СТЕПЕНАСТОМ ПРИСТУПУ ЛЕЧЕЊА)

Астма је променљиво стање и може бити потребно периодично прилагођавање терапије леком за одржавање од стране клиничара и/или самог пацијента.

- Корак на горе у степенастом приступу у трајању од најмање 2–3 месеца: ако симптоми и/или егзацербације потрају упркос редовној терапији у трајању од 2–3 месеца. Пре одлуке о повећању степена лечења треба проценити могуће проблеме који доводе до лоше контроле, као што су неправилна техника коришћења инхалатора, лоша адхеренца, променљиви фактори ризика (нпр. пушење) и симптоми због коморбидитетних стања (нпр. алергијски ринитис).

- Краткорочно појачавање терапије (1–2 недеље) од стране клиничара или пацијента са писаним акционим планом за астму, нпр. током вирусне инфекције или изложености алергену.
- Свакодневно прилагођавање терапије од стране пацијента у Корацима 1-2, код пацијената лечених ниском дозом ICS-формотерола по потреби за благу астму, или ICS-формотеролом као терапијом одржавања и отклањања симптома (MART) за умерено тешку астму. Ово је посебно ефикасно за смањење тешких егзацербација.

СМАЊЕЊЕ ТЕРАПИЈЕ АСТМЕ (КОРАК НА ДОЛЕ У СТЕПЕНАСТОМ ПРИСТУПУ ЛЕЧЕЊА)

Треба размислити о смањењу терапије када се постигне и одржи добра контрола астме у трајању од најмање 3 месеца како би се пронашао најнижи третман који контролише симптоме и погоршања и смање ризици од нежељених ефеката лечења:

- Изабрати одговарајући тренутак за смањење терапије (стабилно стање, одсуство респираторних инфекција, пацијент не путује, пацијенткиња није трудна).
- Проценити факторе ризика, укључујући историју претходних егзацербација или посете хитној медицинској служби и лоше вредности плућне функције.
- Документовати основни статус (контрола симптома и плућна функција), обезбедити писмени акциони план за астму, пажљиво пратити пацијента и заказати наредну посету.

Потпуно прекидање ICS-а код одраслих или адолесцената са астмом се не препоручује, осим ако је то привремено потребно да би се потврдила дијагноза астме.

ТРЕТМАН ПРОМЕНЉИВИХ ФАКТОРА РИЗИКА

Ризик од погоршања болести се може смањити оптимизацијом лекова за астму и идентификовањем и лечењем фактора ризика на које се може утицати. Међу примерима су:

- Вођено самоуправљање: самопраћење симптома и/или PEF-а, писмени акциони план за астму и редовни медицински прегледи.
- Употреба режима који минимизира егзацербације: прописати контролер који садржи ICS, било свакодневно или AIR по потреби, чиме се смањује ризик од тешких егзацербација у поређењу са применом само SABA.
- Избегавање излагања дуванском диму.
- Код потврђене алергије на храну: саветовати избегавање одређене хране; обезбедити доступност епинефрина за инјекције за анафилаксију.
- Едукативни програми који укључују вештине самоконтроле астме.
- Упућивање у специјалистички центар, ако постоји, за пацијенте са тешком астмом, ради детаљне процене и разматрања додатних биолошких лекова и/или лечења вођеног резултатима анализе еозинофила спутума или крви.

Литература:

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Доступно на: www.ginasthma.org.
2. Vukoja M, Kopitovic I, Lazic Z, Milenkovic B, Stankovic I, Tomic-Spiric V, Zvezdin B, Hromis S, Cekerevac I, Ilic A, Vukcevic M, Dimic-Janjic S, Stjepanovic M. Diagnosis and treatment of adult asthma patients in Serbia: a 2022 experts group position statement. *Expert Rev Respir Med*. 2022; 16(11-12):1133-1144.
3. Reddel H, Bacharier B, Bateman E, Brightling C, Brusselle G, Buhl R, et al. Global initiative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J* 2022; 59(1):2102730.
4. Mortimer K, Reddel HK, Pitrez PM, Bateman ED. Asthma management in low and middle income countries: case for change. *Eur Respir J*. 2022; 60(3):2103179.
5. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020; 55(4):1901872.
6. Buhl R, Kuna P, Peters MJ, et al. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir Res* 2012; 13:59.
7. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 149-158.
8. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, et al. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2012; 109: 403-407.
9. Sulaiman I, Greene G, MacHale E, et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2018; 51.
10. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017; 389: 157-16.
11. Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S, et al. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 5: CD013518.
12. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865-1876.
13. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877-1887.
14. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2020-2030.
15. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *The Lancet* 2019; 394: 919-928.
16. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019; 53: 1901046.
17. FitzGerald JM, O'Byrne PM, Bateman ED, et al. Safety of as-needed budesonide-formoterol in mild asthma: data from the two phase III SYGMA studies. *Drug Saf* 2021; 44: 467-478.

18. Food and Drug Administration. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. FDA; 2020 [cited 2020 04 March 2020]. Доступно на: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.
19. Kew KM, Dahri K. Long acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2016; 1: CD011721.

ЛЕЧЕЊЕ ПОГОРШАЊА АСТМЕ

ДЕФИНИЦИЈА АКУТНОГ ПОГОРШАЊА АСТМЕ

Препорука 5.1.

Акутно погоршање астме („егзацербација астме“) дефинише се као прогресивно погоршање симптома отежаног дисања, кашља, звиждања у грудима и погоршање плућне функције, што представља промену у односу на уобичајено стање и захтева промену у терапији (А, 1а).

Погоршања астме су један од главних узрок морбидитета као и личног, породичног и друштвеног оптерећења и одговорна су за значајан ниво трошкова пружања здравствене заштите. Иако се учесталост погоршања астме може смањити уз редовну и правилну примену терапије инхалационим кортикостероидима (ICS) и дугоделујућим бронходилататорима (LABA) према смерницама, ови догађаји остају „Ахилова пета“ лечења многих пацијената. Погоршања астме могу бити прва манифестација болести.

Препорука 5.2.

Егзацербације могу настати као последица излагања спољним факторима (вирусне инфекције, алергени, загађење ваздуха, лекови) или могу бити последица лоше адхеренце или технике инхалације, изложености дуванском диму, лоше контроле придружених болести и многих других чинилаца. Симптоми понекад настају нагло без познатог узрока (А, 1а).

Најчешће вирусне инфекције које доводе до акутних погоршања су риновирус, инфлуенца, пертусис и респираторни синцицијални вирус. Недостатак имуног одговора на вирусне инфекције јавља се у инфламацији типа Т2 уз смањену производњу интерферона- α , што је у обрнутој корелацији са еозинофилијом дисајних путева, нивоом IL-4 и укупним серумским имуноглобулином-Е. Излагање аеро алергенима доводи до погоршања која могу имати сезонски карактер (полен дрвећа, траве и корова) или могу бити целогодишњи ризици погоршања (гриње, епител домаћих животиња, плесни). Сензибилизација на плесни из рода Алтернарије је повезана са приближно 200 пута повећаним ризиком од респираторног ареста код деце и одраслих. Све већи значај имају и спољашњи загађивачи као што су озон, штетне честице у ваздуху (*Particulate Matter* односно честице PM), азот диоксид, сумпор диоксид и издувни гасови дизел-мотора. Узроци погоршања могу бити и екстремни емоционални стресови као и примена неких лекова као што су аспирина, нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), антихипертензивни лекови и други.

Препорука 5.3.

Неопходни су идентификација фактора који су удружени са повећаним ризиком од смртог исхода и рано лечење егзацербације (Д, 5).

Фактори који повећавају ризик за смртни исход су историја скоро фаталне астме која је захтевала интубацију или механичку вентилацију, хоспитализација или посета служби хитне медицинске помоћи (ХМП) у претходној години, тренутно коришћење или недавни престанак коришћења ОCS-а, пацијенти који не користе ICS, прекомерна употреба SABA, нарочито више од једног канистера салбутамола или еквивалената месечно, лоша адхеренца на ICS, историја психичке болести, алергија на храну и коморбидитети као што су дијабетес мелитус, аритмије и пнеумонија.

Табела 5.1. Лекови који се користе у погоршању астме и њихове дозе

ГРУПА ЛЕКОВА	ЛЕКОВИ (Оригинаторски називи лекова доступних у Србији)	Фреквенција дозирања ICS-формотерол формулација погодна за AIR терапију
SABA	Салбутамол (Ventolin)	рMDI/+комора: 2-4 удаха (100µg/удаху) сваких 15-20 минута током првог сата Небулизација*: 2,5-5 мг/2,5мл сваких 20 минута током првог сата
SABA/SAMA	Фенотерол-ипратропијум бромид (Berodual)	рMDI/+комора: 2-4 удаха сваких 15-20 минута током првог сата Небулизација: 0,5-1,0 мл сваких 20 минута током првог сата
	Салбутамол-ипратропијум бромид (Respulex)	Небулизација: 2,5-5мг/2,5мл сваких 20 минута током првог сата
ICS-формотерол	(budesonid/formoterol beklometason/formoterol)	рMDI/DPI: максимална препоручена доза је 12 инхалација
Системски кортикостероид	Преднизон (Пронизон)	Орална примена лека: 40 мг током 3-5 дана
	Мерилпреднизолон (Lemod-Solu, Urbason)	Интравенски: 05 мг/кг или 40 мг дневно
Инхалаторни кортикостероид	Будезонид (Respule Pulmicort)	Небулизација: 0,5 мг-1мг два пута дневно (максимална доза 2мг на 12 сати)

* Не препоручује се примена SABA путем небулизације у кућним условима због повећаног ризика од погоршања и трансмисије инфекције. У кућним условима препоручује се примена рMDI SABA путем коморе, чиме се обезбеђује правилна употреба уз смањење ризика.

Напомена: SABA: кратко делујући бронходилататор из групе бета-2 агониста; SAMA: краткоделујући бронходилататор из групе мускаринских антагониста; рMDI мерно-дозни инхалер под притиском; DPI: инхалер сувог праха.

ПРОЦЕНА ТЕЖИНЕ ПОГОРШАЊА

Погоршања астме могу бити блага, умерена, тешка и животно угрожавајућа, а процена се врши у односу на клиничку слику и виталне параметре (видети Табелу 5.2). Блага и умерено тешка погоршања могу се лечити на нивоу примарне здравствене заштите (ПЗЗ), односно у амбулантама и у служби ХМП, тешка погоршања се лече у болничким условима, а животно угрожавајућа у јединицама интензивне неге.

Уз процену тежине погоршања потребно је узети анамнезу и историју болести, односно забележити време почетка и врсту симптома, узрок погоршања уколико је познат, редовност примене инхалаторне терапије, присуство коморбидитета, када је било претходно погоршање и како је лечено (амбулантно или болнички) и присуство ризичних фактора за животно угрожавајућа погоршања.

Табела 5.2. Процена тежине погоршања астме

Симптоми и знаци погоршања	Лако погоршање	Умерено-тешко погоршање	Тешко погоршање	Животно угрожавајуће погоршање
Диспнеја	Блага	Умерена	Изражена	Агонално дисање, респираторни арест
Говор	Без потешкоћа	Реченице	Речи	Не говори
Фреквенца дисања	Убрзана	> 20	> 25	Брадипнеја, апнеја
Пулс	<100	>100	>120	Брадикардија, срчани застој
Крвни притисак	Нормалан	Нормалан	Нормалан	Хипотензија
Коришћење помоћне мускулатуре	Одсутно	Присутно	Веома евидентно	Парадоксни торакоабдоминални покрети или одсутно
Визинг	Присутан	Присутан	Присутан	Нечујно дисање
Ниво свести	Нормалан	Нормалан	Нормалан	Конфузија, поспаност или кома
FEV1 %	>70	<70	<50	/
Окисатурација %	>95	<95	<90	<90
PaO2 mmHg	Нормалан	<80	<60	<60
PaCO2 mmHg	Нормалан	<40	<40	>45

Напомена: FEV1: форсирани експираторни волумен у првој секунди; PaO2: парцијални притисак кисеоника; PaCO2: парцијални притисак угљен диоксида

ЛЕЧЕЊЕ ПОГОРШАЊА АСТМЕ

ИНИЦИЈАЛНО ЛЕЧЕЊЕ ЛАКОГ ПОГОРШАЊА АСТМЕ – САМОЗБРИЊАВАЊЕ

У случају појаве погоршања симптома, пацијенти треба да самостално започну лечење. Саветује се да сви пацијенти имају писмени акциони план за астму на којем су јасно наведени поступци самозбрињавања и који треба да им објасни специјалиста или изабрани лекар. Ако тегобе перзистирају више од три дана упркос примењеним мерама самозбрињавања или долази до погоршања тегоба у првих сат времена самозбрињавања неопходно је да се пацијент јави у службу ХМП или амбуланту ПЗЗ ради пружања адекватне медицинске помоћи.

Пацијенти са благом астмом којима је прописана терапија ICS/формотерол по потреби: у случају погоршања симптома треба да повећају дозу ICS/формотерола јер тиме редукују ризик од појаве тешких погоршања која захтевају примену OCS за 2/3 у поређењу са применом само рMDI SABA, и ова терапија се није показала ништа мање делотворном за прогресију погоршања у поређењу са свакодневном применом ICS-а плус рMDI SABA по потреби. Максимална препоручена доза ICS/формотерола дневно је 74 мцг формотерола (за беклометазон/формотерол и будезонид/формотерол).

Пацијенти који имају прописан SABA риливер: понављање доза рMDI SABA уз комору обезбеђује тренутно олакшање симптома, али је мање ефикасно у прогресији тешких погоршања која захтевају лечење са OCS у поређењу са ниским дозама ICS/формотерол као риливером. Уз рMDI SABA неопходно је увек примењивати и ICS. Самостална примена SABA се не препоручује.

Препорука 5.4.

Примена четвороструко виших доза ICS-а у случају погоршања астме је повезана са бољим исходима и смањењем потребе за пружањем хитне медицинске помоћи (А,1а).

У рандомизованим контролираним студијама у примарној здравственој заштити, код пацијената којима је учетворостручена доза ICS-а (просечно 2.000 мцг/дневно беклометазон дипропионат-BDP-а или еквивалента) у погоршању (након пада вредности PEF-а) значајно је смањена потреба за применом OCS-а. Слични резултати нису забележени код двоструког повећања дозе ICS-а.

Препорука 5.5.

Високе дозе ICS-а током 7-14 дана (500-1.600 мцг BDP-HFA или еквивалента) подједнако су корисне као краткотрајна примена OCS-а (А,1а). Онима који користе ICS-LABA за терапију одржавања доза ICS-а може бити повећана додавањем посебног ICS инхалера (Д,5).

Резултати студија су били независни од тога да ли пацијент има свакодневну терапију одржавања (лека за контролу астме). У случају потребе за понављаним дозама рMDI SABA током 1-2 дана потребно је повећати дозу ICS-а, што је нарочито важно ако нема доброг одговора на понављање SABA.

Препорука 5.6.

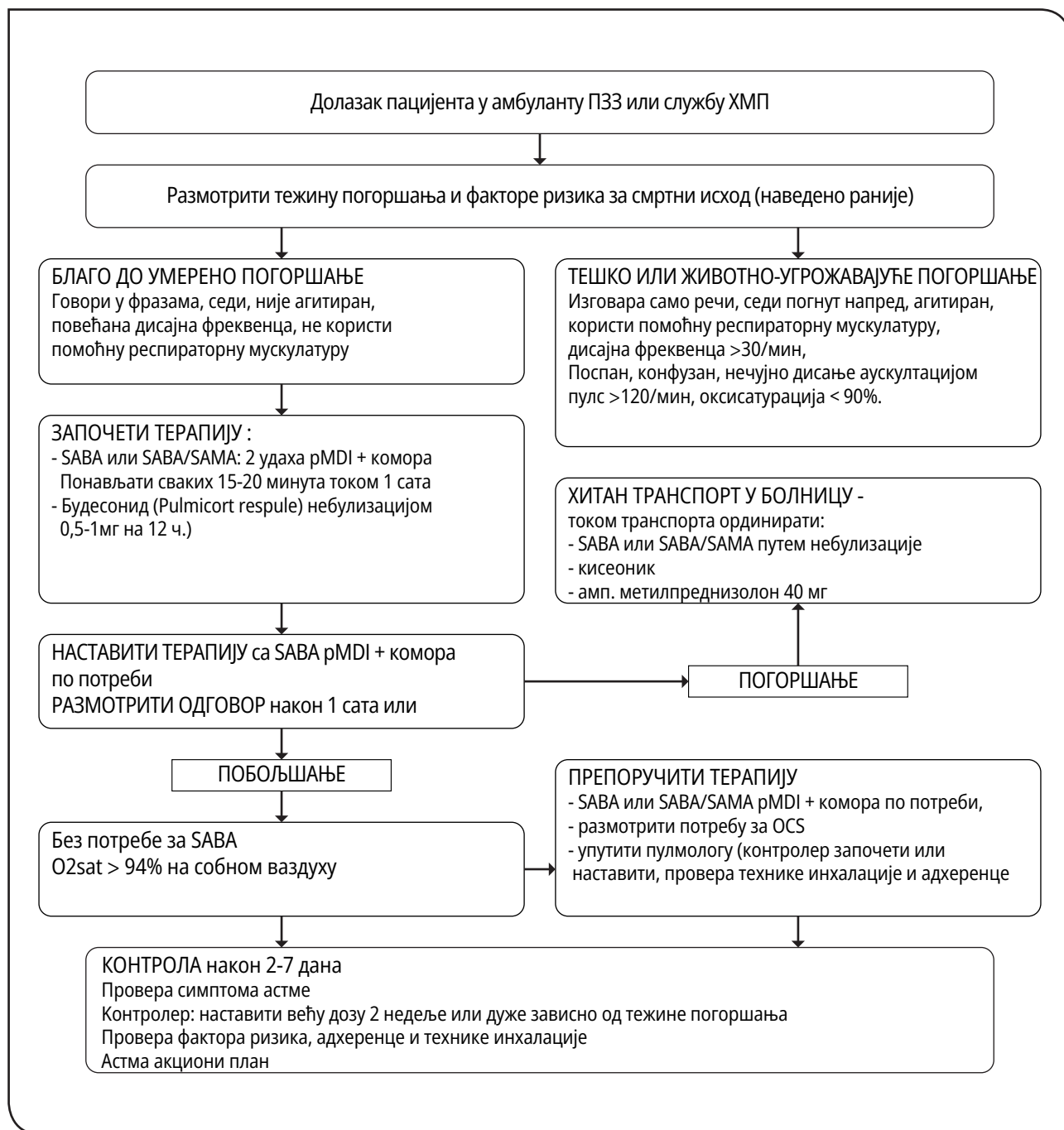
Краткотрајна терапија OCS-ом која подразумева примену таблета преднизона у дози од 40 мг 5-7 дана препоручује се пацијентима код којих није дошло до побољшања након повећања дозе риливера и контролера током 3 дана, онима код којих је дошло до рапидног погоршања стања, који имају вредност PEF или FEV1 <60% или су недавно имали тешко погоршање (Б, 2а).

Пацијенти се морају хитно јавити свом лекару или служби ХМП уколико се њихова астма погоршава упркос примењеној терапији према астма акционом плану.

ЛЕЧЕЊЕ ЛАКОГ ПОГОРШАЊА АСТМЕ У СЛУЖБИ ХМП ИЛИ ПЗЗ

Пацијенти код којих није дошло до побољшања након примена мера самозбрињавања, пацијенти који нису спровели никакво додатно лечење након појаве симптома или се симптоми рапидно погоршавају, морају се хитно јавити у амбуланту ПЗЗ или службу ХМП ради започињања терапије акутног погоршања. Процена и терапија умерено тешког погоршања дата је у Схеми 1.

Схема 5.1. Приступ пацијенту са погоршањем астме у амбулантним условима (ПЗЗ и служба ХМП)



Напомена: SABA: кратко делујући бронходилататор из групе бета-2 агониста; SAMA: краткodelујући бронходилататор из групе мускаринских антагониста; рMDI: мерно дозни инхалер под притиском

Препорука 5.7.

Лечење благог погоршања започети инхалацијом SABA или SABA/SAMA уз рMDI+комора 2-4 удаха сваких 15-20 минута током првог сата и будесонид (Pulmicort Respule) путем небулизације (A, 1a).

Примена SABA или SABA/SAMA путем рMDI или коморе доводи до истог побољшања плућне функције као примена SABA или SABA/SAMA путем небулизатора.

Након 30-60 минута проценити одговор на терапију проценом симптома, оксисатурације, аускултације плућа, стања свести и виталних параметара. Током примене терапије потребан је стални мониторинг, а терапију је неопходно прилагођавати у односу на одговор на њу.

Ако је дошло до побољшања, лечење се наставља у кућним условима уз савет за наставак дотадашње терапије одржавања и контролни преглед за 7 дана. Уколико је инфекција узрок погоршања, препоручити и антибиотску терапију. Уколико се процени да је потребно краткотрајно применити терапију ОCS-ом, потребно је упутити пацијента надлежном пулмологу. Болесници који немају добар одговор на примењену терапију или код којих се погоршање наставља одмах се превозе у најближу болничку установу.

ЛЕЧЕЊЕ УМЕРЕНО ТЕШКОГ ПОГОРШАЊА

Препорука 5.8.

Лечење умереног погоршања започети инхалацијом SABA или SABA/SAMA путем небулизације или уз рMDI+комора 2-4 удаха сваких 15-20 минута током првог сата, оксигенотерапијом ако је оксисатурација <92%, и тбл. преднизон или амп. метилпреднизолон у дози од 40мг. Након првог сата, SABA или SABA/SAMA се могу узимати у дози од 2 удаха сваких 4-6 сати. Антибиотици нису препоручени за рутинску употребу, осим у случају постојања јасних доказа да постоји инфекција (A,1a).

Ако је могуће, урадити гасну анализу артеријске крви. Након 30 минута проценити одговор на терапију проценом симптома, оксисатурације, аускултације, стања свести и виталних параметара.

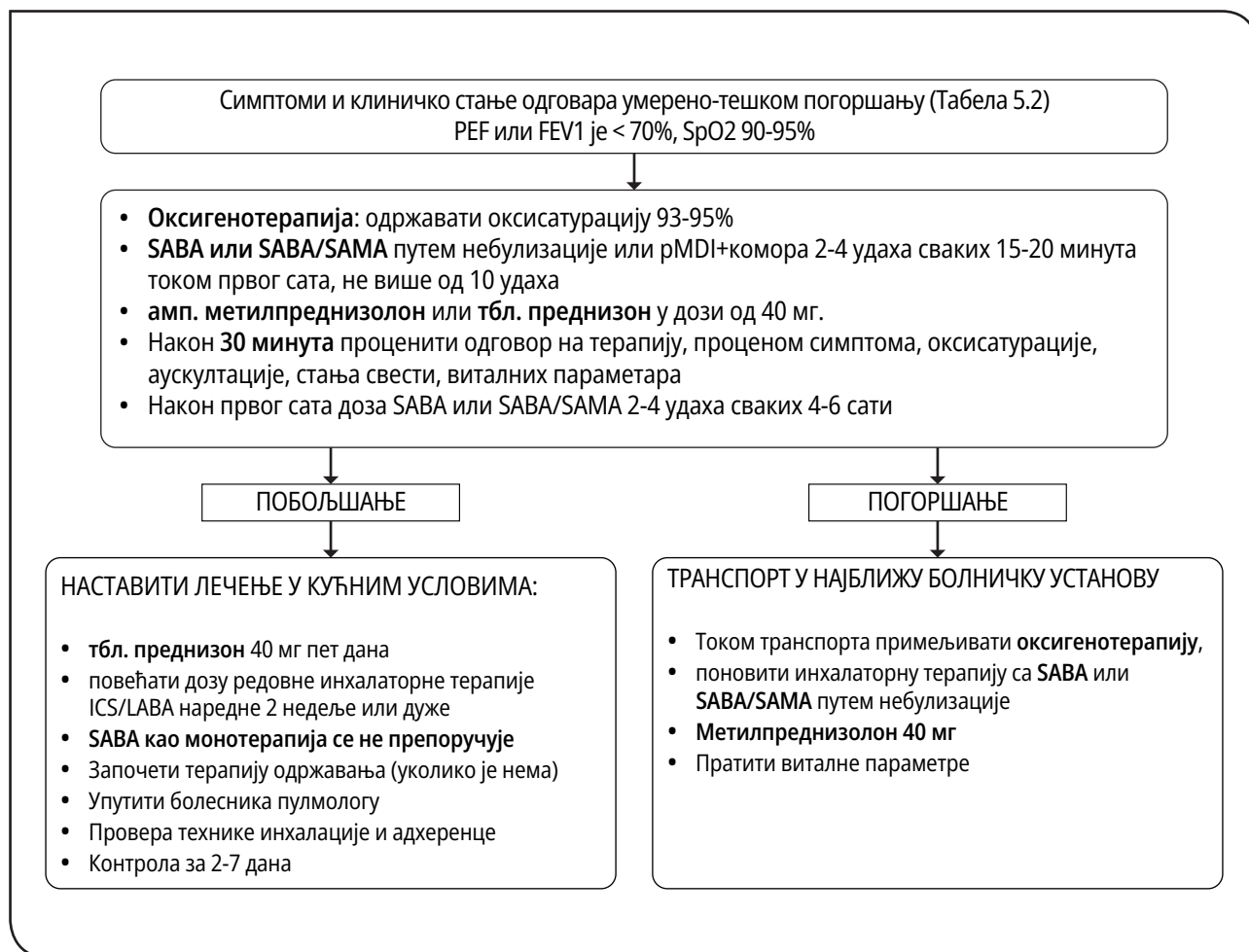
Препорука 5.9.

Ако је дошло до побољшања, препоручити наставак терапије у кућним условима таблетама преднизона 40 мг током 5-7 дана и повећати дозу редовне инхалаторне терапије одржавања са ICS/LABA, риливером ICS/формотеролом или SABA рMDI+комора. SABA рMDI+комора као монотерапија се не препоручује (A,1a).

Сматра се да је постигнут добар одговор на терапију ако нема потребе за додатним инхалацијама SABA или SABA/SAMA наредна три сата и ако се клиничко стање побољшава, оксисатурација је 93-95%, витални параметри су уредни, пацијент не користи помоћну респираторну мускулатуру, очуваног је нивоа свести и нормално говори. Даље лечење се може спровести у кућним условима уз савет за примену ОCS 5-7 дана (без постепеног смањивања дозе ОCS након обуставе). Упутити болесника надлежном пулмологу јер је потребно дозу инхалаторне терапије одржавања вратити на ону пре погоршања за најмање 2 недеље, у случају да је астма добро контролисана у том периоду. Они који нису имали инхалаторну терапију одржавања потребно је увести је. Неопходна је провера техника инхалације и адхеренце. Контрола се препоручује за 2-7 дана.

Болесници који након примењене иницијалне терапије немају добар одговор или се даље погоршавају одмах се транспортују у најближу установу болничку установу. Током транспорта примењивати оксигенотерапију, поновити инхалаторну терапију са SABA или SABA/SAMA путем небулизације и ординирати још 40мг метилпреднизолона. Пратити виталне параметре све време током транспорта и обезбедити венску линију.

Схема 5.2. Приступ пацијенту са умерено тешким погоршањем астме



Напомена: SABA: кратко делујући бронходилататор из групе бета-2 агониста; SAMA: краткodelујући бронходилататор из групе мускаринских антагониста; рMDI: мерно дозни инхалер под притиском

ЛЕЧЕЊЕ ТЕШКОГ И ЖИВОТНО УГРОЖАВАЈУЋЕГ ПОГОРШАЊА

Препорука 5.10.

У случају тешког и животно угрожавајућег погоршања хитан транспорт до најближе установе секундарног или терцијарног нивоа које имају Јединицу интензивне неге и лечења. Током транспорта примењивати оксигенотерапију, SABA или SABA/SAMA путем небулизације и амп. метилпреднизолонa у дози од 40мг (А,1а).

Препорука 5.11.

Хоспитално лечење је индиковано код пацијената код којих није дошло до побољшања након амбулантно примењене системске кортикостероидне терапије или се стање и даље погоршава, ако захтевају примену кисеоника да би оксисатурација била >92%, код оних код којих је претходно погоршање захтевало интубацију и механичку вентилацију или код сумње на пнеумонију или нереспираторне коморбидитете (А,1а).

Одлуку о хоспитализацији треба донети у року прва три сата након започињања лечења погоршања у амбулантним условима, иако процена клиничког стања у току првог сата након започињања терапије најчешће омогућава да се предвиди потреба за хоспитализацијом.

Препорука 5.12.

Лечење у јединици интензивне неге је индиковано код пацијената са прогресивним погоршањем упркос примењеној терапији, када постоји поремећен ниво свести или респираторни арест, уколико је оксисатурација <90% упркос оксигенотерапији и уколико је PaCO₂ > 45 mmHg (Б, 2а).

Уколико стање пацијента то дозвољава, одмах по пријему узети анамнезу укључујући:

- време почетка симптома и врсту симптома,
- узрок погоршања уколико је познат,
- проверу дотадашње инхалаторне терапије укључујући дозу и адхеренцу,
- да ли је амбулантно започета примена системске кортикостероидне терапије,
- да ли су присутни коморбидитети,
- када је било претходно погоршање и како је лечено (амбулантно или болнички), и
- присуство ризичних фактора за животно угрожавајуће погоршање (видети Табелу 5.3)

Физикални преглед уз процену тежине погоршања (Табела 5.2), процена других стања која могу довести до акутне диспнеје као што су срчана слабост, ларингеална опструкција, инхалација страног тела, пнеумоторакс и плућна тромбоемболија.

Плућну функцију урадити на пријему у зависности од стања болесника, као и гасну анализу ради процене степена респираторне инсуфицијенције. Радиограм грудног коша је неопходан ради процене постојања пнеумоније, пнеумоторакса или кардијалне декомпензације.

Препорука 5.13.

Терапија током хоспитализације обухвата оксигенотерапију да се достигне оксисатурација 93-95%, SABA или SABA/SAMA путем небулизације, метилпреднизолон или тбл. преднизона у дози од 40 мг као појединачну јутарњу дозу у трајању од 5 до 7 дана (А, 1а).

Уколико пацијент при пријему на болничко лечење нема инхалаторну терапију, потребно је започети примену или наставити дотадашњу. Системски кортикостероиди доводе до резолуције егзацербације и превенције релапса, па их треба дати што пре унутар првог сата од доласка у болницу.

Препорука 5.14.

Нема потребе за постепеним смањењем дозе кортикостероида и у случају краткотрајне примене до 14 дана код пацијената који користе ICS (Б, 2а).

Перорална примена подједнако је ефикасна као интравенска. Преферира се перорална примена јер је то бржи, мање инвазиван и јефтинији начин. Оралним кортикостероидима је потребно четири сата да доведу до клиничког побољшања. Лек треба дати интравенски када је пацијент превише диспноичан да би могао да прогута лек, ако повраћа или када захтева механичку вентилацију (интубацију). Нема доказа да интрамускуларна примена има предност у односу на пероралну.

Препорука 5.15.

Лечење акутног погоршања применом SABA/SAMA повезује се са краћом хоспитализацијом и бољим побољшањем PEF-а и FEV1 у поређењу са само применом SABA (А, 1а).

Препорука 5.16.

Епинефрин интрамускуларно (адреналин) индикован је уз стандардну терапију за акутну астму удружену са анафилаксом и ангиоедемом. Није препоручен за рутинску употребу у погоршању астме (А, 1а).

Препорука 5.17.

Аминофилин није препоручен у терапији погоршања астме (А, 1а).

Интравенски аминофилин не би требало да се користи у лечењу егзацербације астме због слабе ефикасности и сигурносног профила као и нежељених ефеката.

Препорука 5.18.

Интравенска примена магнезијума није препоручена за рутинску примену у егзацербацији астме, међутим магнезијум примењен као инфузија 2 гр. током 20 минута редукује хоспитализацију код неких болесника, укључујући оне са FEV1 <25-30%, оне који не одговоре добро на иницијалну терапију и оне који имају перзистентну хипоксемију (А, 1б).

Антагонисти леукотријена нису индиковани за лечење акутног погоршања астме.

Препорука 5.19.

Антибиотици се не препоручују за рутинску употреба у акутном погоршању астме док нема строгих доказа о постојању респираторне инфекције као што су повишена телесна температура, пурулентни спутум, повишени инфламаторни маркери и радиографски потврђена пнеумонија (А, 1а).

Препорука 5.20.

Примена неинвазивне механичке вентилације (НИВ) није индикована, а препоручују се рана интубација и инвазивна механичка вентилација. У случају примене НИВ-а, пацијенти морају бити пажљиво праћени, а не сме се започињати НИВ код агитираних пацијената и пацијената који захтевају седативе (Д, 5).

Докази у вези неинвазивне механичке вентилације-НИВ у астми су слаби. Седативе треба строго избегавати током егзацербације астме због ефекта респираторне депресије.

Препорука 5.21.

Приликом отпуста са болничког лечења, саветовати наставак инхалаторне терапије са ICS-формотерол. Уколико се препоручују ICS и SABA или SABA/SAMA (увек уз комору), ординирати повећане дозе ICS-а у односу на дозе примењиване пре хоспитализације (Д, 5).

Прва контрола се препоручује седам дана након отпуста.

Литература:

1. Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2024. Доступно на: <https://ginaasthma.org>.
2. Plaza Moral V, Alobid I, Álvarez Rodríguez C, Blanco Aparicio M, Ferreira J, García G, et al. GEMA. Spanish Guideline on the Management of Asthma. *Open Respir Arch*. 2023; 5(4):100277.
3. Menzies-Gow A, Busse WW, Castro M, Jackson DJ. Prevention and Treatment of Asthma Exacerbations in Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(7):2578-2586.
4. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(4):918-927.
5. Kostakou E, Kaniaris E, Filiou E, Vasileiadis I, Katsaounou P, Tzortzaki E, Koulouris N, Koutsoukou A, Rovina N. Acute Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients: Current Perspectives on Assessment and Management. *J Clin Med*. 2019; 8(9):1283.
6. Hasegawa K, Craig SS, Teach SJ and Camargo CA. Clinical Management Review Management of Asthma Exacerbations in the Emergency Department. *J Allergy Clin Immunol* 2021;9:2599-2610.
7. Fergeson JE, Patel SS, Lockey RF. Acute asthma, prognosis, and treatment. *Allergy Clin Immunol* 2017;139:438-47.
8. Franzese C. Management of acute asthma exacerbations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5. Review article.
9. Shamrani Al et al. Invited review Management of asthma exacerbation in the emergency departments. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2019;6:61-67.
10. Talbot T, Roe T, Dushianthan A. Review Management of Acute Life-Threatening Asthma Exacerbations in the Intensive Care Unit. *Appl. Sci*. 2024; 14, 693.

АЛЕРГИЈА И АСТМА

УВОД

Алергијске болести су последњих деценија попримиле епидемијски карактер и имају велики здравствени и социоекономски значај. По учесталости су међу водећим хроничним незаразним болестима. Најчешће међу алергијским су атопијске болести. У основи ових болести је системска алергијска инфламација посредована антителима из класе имуноглобулина E(IgE). Најпревалентнија атопијска манифестација је алергијски ринитис и представља најзначајнији фактор ризика за настанак алергијске астме. Алергијска астма је најчешћи облик астме око 80% астми дечијег узраста и 40-50% астми одраслих у основи су алергијског механизма. Алергијску астму често прате друге алергијске болести и стања (алергијски ринитис и конјуктивитис, атопијски дерматитис, алергија на храну, лекове и друго).

ПАТОГЕНЕЗА АТОПИЈСКИХ БОЛЕСТИ И ФАКТОРИ РИЗИКА

Први тип преосетљивости представља патогенетску основу алергијске инфламације (каскаде) која се одвија кроз рану и касну фазу и лежи у основи акутних анафилактичких реакција, као и хроничних атопијских болести (алергијски ринитис, алергијска бронхијална астма, атопијски дерматитис и неки облици алергијских реакција на храну). Реакције преосетљивости (хиперсензитивне реакције) означавају неадекватан (претерани) одговор имунског система који доводи до оштећења ткива и органа. Недавно је усвојена нова (проширена) класификација хиперсензитивних реакција, али се због једноставности приказује подела на четири главна типа преосетљивости по Кумбсу и Гелу (Coombs and Gell) (видети Табелу 6.1). У основи атопијских болести је преосетљивост раног типа (I тип). При првобитном излагању алергену (фаза сензибилизације) продукују се IgE, који се потом везују за рецепторе на површини ефекторских ћелија, мастоцита и базофилних леукоцита. При наредном контакту са истим алергеном долази до ефекторске фазе са ослобађањем бројних медијатора (преформираних и синтетисаних де ново) одговорних за појаву типичне клиничке слике коју срећемо код алергијских/атопијских болести.

Бронхијална астма је етиолошки комплексна, хетерогена, мултифакторијално условљена болест. Према томе да ли је механизам настајања посредован IgE антителима или не, алергијска астма може бити атопијска или неатопијска. Алергијска атопијска бронхијална астма настаје као последица сензибилизације на чиниоце спољашње средине, најчешће инхалационе алергене. Алергијска неатопијска астма може бити узрокована професијским или другим агенсима и знатно је ређе заступљена. Разлог зашто неки људи оболевају од астме није јасан. Настанак обољења везан је за утицај како генетских тако и фактора спољашње средине, односно зна се да у основи настанка астме лежи комплексна интерреакција ендогених и егзогених чинилаца који се најшире могу поделити на **предиспонирајуће** (атопија), **узрочне** (алергени затвореног и отвореног простора, животиња, радног окружења и друго) и **доприносеће** (респирационе инфекције, дувански дим, аерозагађење и друго) (видети Табелу 6.2). Најзначајнији предиспонирајући фактор ризика за настанак алергијских болести, посебно алергијске астме, јесте атопијска конституција (атопија).

Табела 6.1. Типови реакција преосетљивости, имунопатогентски механизми и клиничке манифестације (преузето и модификовано из *Основне имунологије*, Абас и сарадници)

Тип хипер-сензитивности	Механизам настанка ткивног оштећења и болести	Примери болести
Рана преосетљивост (I тип)	- медијатори мастоцита (вазоактивни амини, липидни медијатори, цитокини) - запаљење посредовано цитокинима (еозинофили, неутрофили)	- алергијски ринитис, синуситис (поленска грозница) - астма - алергије на храну - анафилакса
Болести изазване антителима (II тип)	- мобилизација и активација неутрофила и макрофага, посредована комплементом и Fc рецепторима - опсонизација и фагоцитоза ћелија - поремећаји у ћелијској функцији (нпр. сигнализација рецептора за хормоне и неуротрансмитере)	- аутоимунска хемолитичка анемија - аутоимунска тромбоцитопенијска пурпура - пернициозна анемија - реуматска грозница - мијастенија гравис - Грејвсова болест
Болести посредоване имунским комплексима (III тип)	- мобилизација и активација леукоцита посредована комплементом и Fc рецепторима	- системски еритемски лупус - полиартеритис нодоза - постстрептококни гломерулонефритис - серумска болест
Болести посредоване Т-ћелијама (IV тип)	- активација макрофага, запаљење изазвано цитокинима - директна лиза циљних ћелија	- реуматоидни артритис - мултипла склероза - дијабетес мелитус тип I - контактна преосетљивост - хроничне инфекције (туберкулоза)

Табела 6.2. Подела алергена, фактора ризика и препоруке нефармаколошке терапије према алергену (препоруке модификоване према GINA 2024)

Фактори ризика за настанак астме		Препоруке нефармаколошке терапије	
Пredisпонирајући фактори (атопија, пол)		Избегавање/смањење експозиције алергенима	
Узрочни фактори	Алергени затвореног простора	Гриње Алергени животиња Плесни	Усисавање прашине са ХЕПА филтером, брисање влажном крпом, редовно прање постељине, употреба антиалергијских покривача и јастука, смањити влажност ваздуха у кући, смањити контакт са кућним љубимцима и др.
	Алергени отвореног простора	Полени дрвећа Полени трава Полени корова	Смањити боравак на отвореном у време пика концентрације полена у ваздуху (држати затворене прозоре), ограничити активности/спорт на отвореном, користити клима-уређаје и филтер полена у аутомобилу, чешће туширање и умивање, носити наочаре за сунце и др.
	Професионални алергени		Избегавање експозиције, промена радног места
	Респирационе инфекције		Вакцинација
	Аерозагађење		Током неповољних временских прилика (хладноћа, висока загађеност ваздуха) остајати унутра и избегавати физичку активност
	Пушење (активно и пасивно)		Престанак пушења (обезбедити саветовање), избегавање пасивног излагања дуванском диму
Доприносећи фактори	Лекови		Водити рачуна при прописивању Аспирина, НСАИЛ и β-блокатора
	Храна		Избегавање инкриминишућих намирница само у случају да је преосетљивост доказана
	Степен ухрањености		Редукција телесне масе код гојазних уз редовне аеробне и анаеробне вежбе
	Емоционални стрес		Редовна процена емоционалног стреса и интервенције према стању, вежбе дисања
	Физичка активност		Саветовати редовно бављење физичком активношћу (уз претходно загревање) и употребу инхалационих кортикостероида у превенцији бронхоспазма

Термин **атопија** потиче од грчке речи *atoros*, што значи измењен или другачији, и обично се користи за описивање болести које су посредоване IgE. Атопија је увек блиско повезана са реакцијом преосетљивости I типа, а алергија може бити повезана и са другим типовима преосетљивости. Атопијска конституција представља наследну склоност имунског система да на већину уобичајених, иначе нешкодљивих антигена средине, реагује прекомерном производњом IgE. Испољава се хроничним инфламаторним процесом на респираторној слузници, када узрокује симптоме бронхијалне астме и/или ринитиса, или на кожи, када узрокује атопијски дерматитис. Клиничка презентација и еволуција атопијских болести током живота има специфичан редослед и начин испољавања. Прогресија и трансформација атопијских болести код истог пацијента метафорички је названа „**атопијски марш**“, а истовремено постојање атопијског дерматитиса, алергијског ринитиса и алергијске астме познато је као „**атопијска тријада**“. Деца са атопијском конституцијом још у најранијем периоду детињства могу да испоље одлике атопије, те је од тада потребно помно пратити даљи развој дешавања у дисајним путевима детета и рано дијагностиковати и лечити манифестације. Алергијска астма и ринитис су врло често удружене болести. Ова спрега је најбоље приказана у концепту „удружене болести дисајних путева“ који одражава међусобне повезаности између горњих и доњих дисајних путева.

Алергени су супстанце које су способне да код предиспонираних особа произведу алергијски/хиперсензитивни одговор. У човековом окружењу налази се велики број алергена. У зависности од пута уноса, они могу бити инхалациони, нутритивни, веноми инсеката, лекови и друго. Најзначајнији алергени који доводе до сензибилизације и настанка астме су они који у организам доспевају инхалацијом (алергени отвореног и затвореног простора). Међу алергене затвореног простора, који најчешће изазивају перзистентну алергијску инфламацију, спадају гриње у саставу кућне прашине (*Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*), алергени животиња (животињске длаке, њихови секрет и екскрети), бубашвабе и различите врсте плесни (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Cladosporium*). Главни извор аероалергена на отвореном простору су различите врсте полена (дрвећа, трава и корова) (видети Табелу 6.2). Концентрација полена у ваздуху зависи од бројних фактора (географска локација, атмосферске прилике), али, уопштено, полени дрвећа преобладају у рано пролеће, полени трава у касно пролеће и лето, а полени корова за време касног лета и ране јесени. Календар поленације биљних врста нашег поднебља приказан је на Слици 6.1. Актуелна концентрација полена у ваздуху се може пратити на сајту Агенције за заштиту животне средине или помоћу доступних апликација (као што је *EcoX*).

КЉУЧНЕ КОМПОНЕНТЕ ДИЈАГНОСТИКЕ АТОПИЈСКИХ БОЛЕСТИ

Препорука 6.1.

Клиничка сумња на алергијску сензибилизацију потврђује се доказивањем присуства IgE антитела специфичних за алергене ин виво (кожни тестови) или ин витро. Потврда сензибилизације на алергене и идентификација узрочних алергена од суштинског су значаја за оптимизацију лечења алергијских стања (Д, 5).

Слика 6.1: Календар полинације. Преузето са интернет странице Агенције за заштиту животне средине

Народни назив	Латински назив		јан	феб	мар	апр	мај	јун	јул	авг	сеп	окт	нов	дец
Леска обична	<i>Corylus avellana</i>	ДРВЕЋЕ												
Јова	<i>Alnus glutinosa</i>													
Чемпреси	<i>Taxus sp.</i>													
Тује	<i>Juniperus sp.</i>													
Брестови	<i>Ulmus sp.</i>													
Тополе	<i>Populus spp.</i>													
Јавор	<i>Acer sp.</i>													
Бела врба	<i>Salix alba</i>													
Ива	<i>Salix caprea</i>													
Бели јасен	<i>Fraxinus excelsior</i>													
Брадавичаста бреза	<i>Betula verrucosa</i>													
Грабови	<i>Carpinus sp.</i>													
Платани	<i>Platanus sp.</i>													
Ораси	<i>Juglans sp.</i>													
Храст	<i>Quercus robur</i>													
Бели бор	<i>Pinus silvestris</i>													
Дудови	<i>Morus sp.</i>													
Буква	<i>Fagus grandifolia</i>													
Липе	<i>Tilia sp.</i>													
Јежевица	<i>Dactylis glomerata</i>		ТРАВЕ											
Лисичји репак	<i>Alopecurus pratensis</i>													
Поино прасе	<i>Phleum pratense</i>													
Права ливадарка	<i>Poa pratensis</i>													
Пшеница	<i>Triticum aestivum</i>													
Раж	<i>Sacalae ceralae</i>													
Конопље	<i>Cannabis sp.</i>													
Мушка боквица	<i>Plantago lanceolata</i>	КОРОВИ												
Мала киселица	<i>Rumex acetosella</i>													
Коприва	<i>Urtica dioica</i>													
Пепељуга штир	<i>Chenopodium album</i>													
Пелин	<i>Artemisia vulgaris</i>													
Лимунџик Фазануша	<i>Ambrosia artemisifolia</i>													

Потврда IgE посредоване преосетљивости (сензибилизације) и идентификација узрочног алергена који је одговоран за настанак болести главни су циљеви алерголошке дијагностичке евалуације. Код свих пацијената са астмом треба потврдити или искључити сензибилизацију на алергене (атопијску конституцију). Треба имати на уму важност дијагностичког разликовања између сензибилизације и алергије (хиперсензитивности/преосетљивости), јер ово друго не подразумева само алергијску сензибилизацију већ и клинички релевантне симптоме изазване алергеном. Дијагноза атопијских болести се поставља на основу типичних анамнестичких података, јасне повезаности тегоба са излагањем алергенима, клиничке слике, физикалног налаза, и алерголошког тестирања ин виво и ин витро. Тестирање коже убодом (кожни прик тест) (КПТ) је најчешће коришћени дијагностички тест и први приступ у већини случајева, додатну вредност имају различите методе ин витро дијагностике, као што је одређивање серум специфичних IgE (sIgE), тестови активације базофила (БАТ), молекуларна дијагностика и друго.

Стратегија алерголошке дијагностике подразумева класичан приступ „одозго надоле“ (видети Схему 6.1): детаљна анамнеза и преглед, КПТ ин виво, а затим, ако је потребно, одређивање sIgE за одабрани алерген или панел алергена, и, код одабраних случајева молекуларна дијагностика коришћењем компоненти алергена (*Component Resolved Diagnosis*, CRD), како би се добила прецизна слика IgE профила (значај код полисензибилисаних пацијента, посебно оних са истовремено испољеном респираторном и алергијом на храну и венеме инсеката, и у доношењу одлуке о започињању АИТ).

Код свих пацијената са сумњом на астму, потребно је спровести алерголошку обраду (дијагностику ин виво и/или ин витро).

Пацијенти са дијагнозом бронхијалне астме треба да буду обрађени и ради провере постојања алергијске бронхопулмоналне аспергилозе.

Схема 6.1: Дијагностички приступ алергијским/атопијским болестима



ТЕСТОВИ ИН ВИВО

Екстракти добијени из алергених извора користе се већ деценијама да би се демонстрирала клинички релевантна сензибилизација путем тестирања коже и шокних ткива провокационим тестовима алергеном (односно алергенима). Ови тестови могу бити орални, конјунктивални, назални и бронхијални.

ТЕСТИРАЊЕ КОЖЕ – КОЖНИ ПРИК ТЕСТ (КПТ)

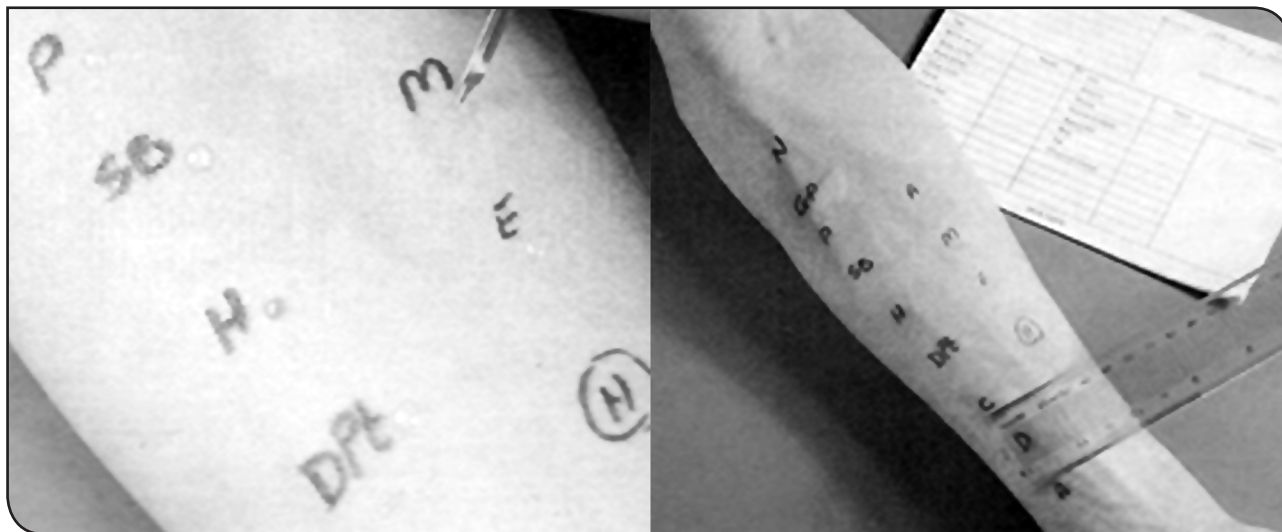
Препорука 6.2.

Кожни прик тест је први ниво приступа у дијагностици ране преосетљивости (тип I) односно IgE посредоване алергије (Д, 5). Безбедан је и има високу осетљивост и добру специфичност када се правилно изводи и тумачи (Б, 3а).

Због своје поузданости, широке доступности, брзине извођења, једноставности и ниске цене, кожни прик (*prick*) тест је најчешће коришћена метода за детекцију IgE антитела за специфични алерген. Изводи се методом убода (*prick*), палетом алергена релевантних за наше географско подручје, стандардизованим алергенским екстрактима, уз позитивну (хистамин) и негативну контролу (физиолошки раствор), и то најчешће на кожи подлактице пацијента, а резултати се читају рано, након 15-20 минута (видети Сliku 6.2). Када се специфични алерген унесе ланцетом у кожу алергичне особе, дермалне маст ћелије дегранулирају, што доводи до тренутног ослобађања хистамина и других медијатора, изазивајући кожни одговор, који клинички карактерише појава папуле и еритема (понекад са псеудоподима) чија величина одражава степен кожне реактивности на специфичан алерген (или више алергена). Позитивна реакција коже (папула и еритем) мери се у милиметрима (највећи пречник) и пореди са позитивном и негативном контролом. Позитивном реакцијом на месту убода сматра се појава папуле дијаметра најмање 3 мм. Могу се јавити лажно позитивни и лажно негативни резултати, и то из више разлога (неправилна техника извођења, квалитет алергенског екстракта – нечистоћа и смањена потентност застарелих екстраката, време читавања резултата-прекратак или предугачак интервал од извођења до интерпретације теста, варијабилна реактивност коже – деца и старије особе, узимање лекова и друго). Лажно позитивне резултате најчешће узрокују нечистоће у екстракту алергена и дермографизам, а лажно негативне узимање лекова који инхибирају ефекат хистамина. Позитиван резултат КПТ-а је сурогат индикатор системског карактера сензибилизације (**атопије**) и најчешће корелира са симптомима алергијске болести. У случају тзв. **ентопије**, код локалног алергијског ринитиса и астме, због локалне продукције и секвестрације IgE само у шокним ткивима (слузница носа, бронхија), КПТ је негативан уз недетектабилни IgE у серуму. **Асимптоматска сензибилизација** (позитиван КПТ без корелације са симптомима) се среће код 8% до 30% популације, када се користи стандардни панел аероалергена.

Контраиндикације за извођење КПТ-а су терапија Х1-антихистаминицима (обуставити 4-5, идеално 7 дана), терапија антидепресивима/седативима са Х1-антихистаминском активношћу (обуставити до десет дана), дуготрајне куре потентних топикалних кортикостероида (обуставити оптимално три недеље пре тестирања), као и опсежне кожне промене (дермографизам, атопијски дерматитис и друге дерматозе). Кратке куре системским кортикостероидима (30 мг преднизона, 7 дана) и леукотриенски антагонисти не супримирају кутану реактивност раног типа.

Слика 6.2: Извођење кожных прик проба (на месту тестирања потребно је обележити име тестираног алергена које је на слици приказано словима)



Кожни прик тест се мора изводити под медицинским надзором, са опремом за збрињавање анафилаксе, иако је ризик од системских реакција изузетно низак када се користе стандардизовани екстракти алергена.

Уколико је извођење тестова ин виво контраиндиковано или је тумачење резултата отежано (гранично позитивни, не корелирају са анамнестичким подацима и клиничком сликом, сумња на лажно негативне и лажно позитивне резултате и слично) потребно је пацијента упутити на преглед алергологу ради додатне дијагностике ин виво и ин витро (видети Схему 6.2).

У специфичним случајевима КПТ се изводи паралелно са ин витро тестом детекције $sIgE$ и/или са другим специфичним провокационим тестовима ин виво (назална или бронхијална провокација алергеном) у циљу процене клиничког значаја сензибилизације.

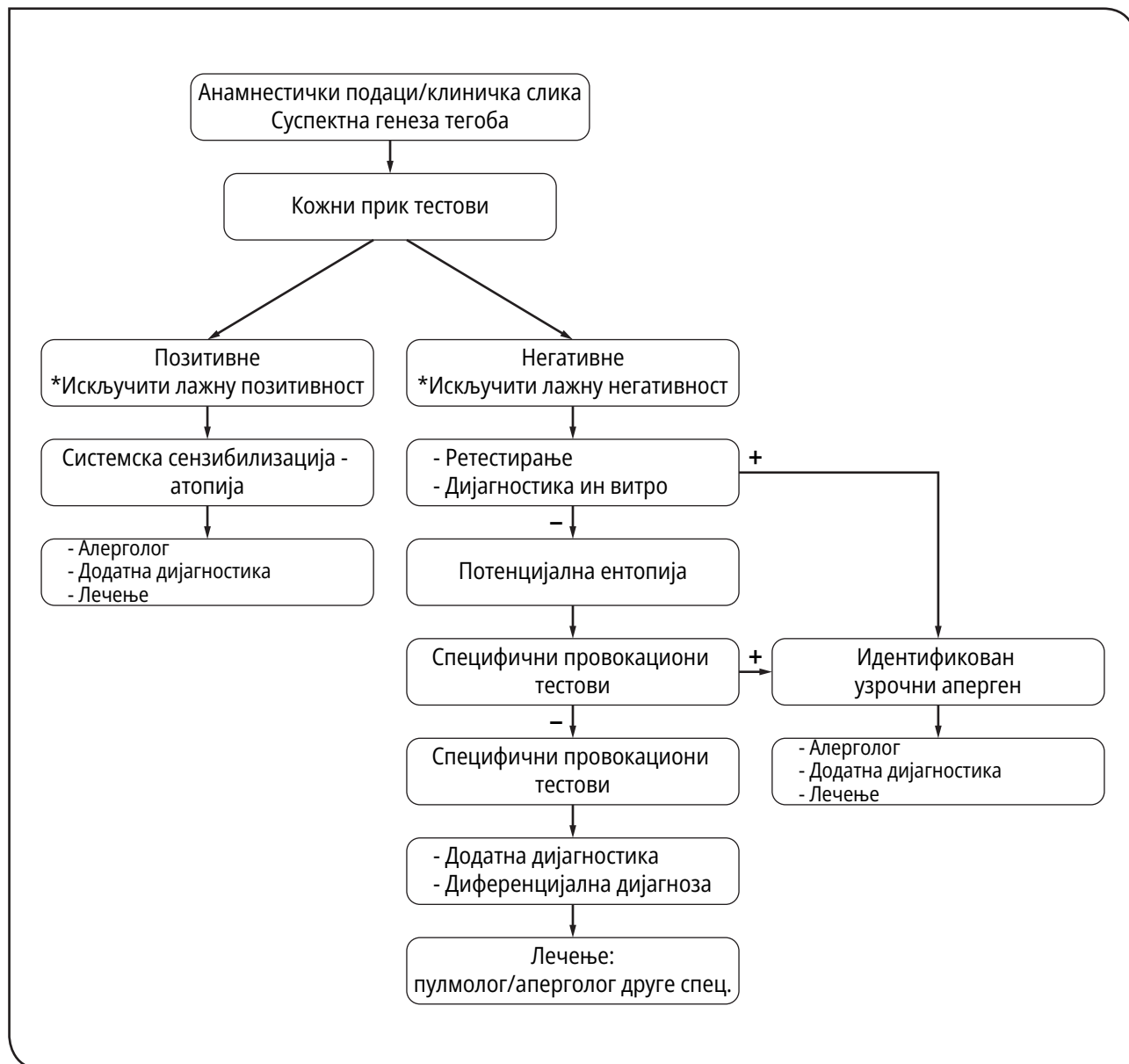
ТЕСТОВИ ПРОВОКАЦИЈЕ АЛЕРГЕНОМ

Препорука 6.3.

Тестови провокације алергеном су корисни у потврђивању дијагнозе алергијске болести, ако се на основу клиничке слике, кожных тестова и одређивања $sIgE$ не може поставити дијагноза (Д, 5).

Тестови провокације алергеном се изводе екстрактима алергена који се апликују на конјунктиву или бронхијалну или назалну слузницу како би се изазвали симптоми и клинички демонстрирао значај IgE посредоване сензибилизације код пацијента са алергијским риноконјунктивитисом и/или алергијском астмом.

Схема 6.2: Алгоритам за потврду клинички значајне сензибилизације/ преосетљивости на један или више алергена



Испитивање плућне функције је неопходно у постављању дијагнозе астме за процену степена, варијабилности и реверзибилности опструкције у дисајним путевима. У појединим случајевима се, поред неспецифичног бронхопровокационог теста (метахолином, хистамином) којим се потврђује присуство инфламације и последичне бронхијалне хиперреактивности као кључне патофизиолошке карактеристике астме, за потврду дијагнозе алергијске астме изводе и **специфични бронхопровокациони тестови алергенима**.

ТЕСТОВИ ИН ВИТРО

Препорука 6.4.

Дијагноза алергијских IgE посредованих болести ин витро корисна је за идентификацију узрочних алергена. Укупан IgE тест је неспецифичан и даје само грубе информације. Серумски специфични IgE тестови су најчешће коришћени у дијагностичком приступу ин витро. Тест активације базофила (БАТ) је високо специфичан, али сложен за извођење, и стога ограничен само за одабране ситуације (Б, 2а).

Од открића IgE (1967), серолошко тестирање користи се у дијагностици и процени алергијских болести као комплементарни или алтернативни дијагностички приступ. Показано је да су резултати тестова ин виво (КПТ), упоредиви са резултатима тестова ин витро – **одређивање sIgE у серуму** – при чему оба дијагностичка приступа имају добро познате предности недостатке. Уопштено, КПТ су сензитивнији од тестова ин витро, док је детекција sIgE у серуму специфичнија и квантитативна. Кожни тестови се као јефтинији и доступнији препоручују као прва дијагностичка метода. Детекција sIgE у серуму (на екстракт алергена или молекуларне компоненте) има додатни дијагностички значај у оним случајевима када алерголог захтева прецизну дијагнозу. У последњих неколико година, са развојем молекуларне дијагностике и употребом рекомбинантних или пречишћених алергена (не само алергених екстраката), значајно је повећана осетљивост, специфичност и дијагностичка тачност тестова ин витро. Одређивање sIgE ин витро не представља ризик за пацијента (осим вађења крви), а пожељно је ако пацијент има неконтролисану болест или је под високим ризиком од анафилаксе или узима лекове који ометају извођење тестова ин виво. Лечење Х1-антихистаминицима, антидепресивима, кортикостероидима и другим лековима, присуство дермографизма и других фактора који могу да утичу на интерпретацију КПТ не интерферира са налазом тестова ин витро. Развој скрининг тестова са више алергена (*Phadiatop*, панели алергена), који идентификују присуство sIgE на више алергена из једног узорка серума чини ово тестирање привлачнијим у педијатријској популацији и у економском смислу. Извођење ових тестова захтева специјализовану лабораторију, простор и новац.

Повишен ниво **укупног имуноглобулина Е у серуму** (>100IU/mL) најчешће говори у прилог атопијске конституције, али није специфичан за потврду дијагнозе јер се јавља и код других обољења и стања (паразитарне инфекције, алергијска бронхопулмонална аспергилоза, мононуклеоза, хематолошки малигнитети, нефротски синдром, булзни пемфигоид и др). Нормална вредност укупног имуноглобулина Е не искључује дијагнозу алергијске болести.

Повишен **број еозинфила периферне крви** је такође један од маркера атопије и самостално нема значај у дијагностиковању атопијских болести, мада има значаја у фенотипизацији астме.

Мерење концентрације **серумске триптазе** је клинички релевантан биомаркер за дегранулацију маст ћелија у реакцијама преосетљивости раног типа и дијагнози анафилаксе, реакцијама преосетљивости на храну, лекове и веноме инсеката.

Ћелијским тестовима се процењују одабране и дефинисане функције ефекторских ћелија унутар алергијске каскаде и играју све већу улогу у дијагностици алергијских болести ин витро (најчешће у случају негативних и неконклузивних налаза других тестова). Један од таквих тестова је **тест активације базофила (БАТ)**. Базофили, попут мастоцита, експримирају рецепторе високог афинитета за IgE (FcεRI), те стога на својој површини носе sIgE антитела и дегранулирају када алерген оствари везу са sIgE/FcεRI комплексом. Пошто су мастоцити ткивно-резидентне ћелије и као такве нису доступне за дијагностичке тестове ин витро, БАТ представља јединствену алтернативу за потврду дегранулације зависне од sIgE/FcεRI. Дегранулација базофила може се открити и квантификовати техником проточне цитометрије.

ЛЕЧЕЊЕ АТОПИЈСКИХ БОЛЕСТИ

Препорука 6.5.

Најважније нефармаколошке мере лечења атопијских болести обухватају едукацију пацијената и смањење излагања алергенима, које подразумева: упознавање са профилом сензибилизације, карактеристикама релевантних алергена, могућим мерама избегавања и смањења експозиције специфичним и неспецифичним тригерима настанка болести и/или погоршања, као и праћење календара поленације и концентрације алергена у ваздуху (Б, За).

Лечење атопијских болести се огледа у едукацији, превенцији излагања специфичним и неспецифичним тригерима (алергени, лекови, респираторни иританси, професионални агенси), фармаколошкој терапији и алергенској имунотерапији (АИТ). Стратегија лечења алергијске астме се огледа у спровођењу нефармаколошких и фармаколошких мера. Најважније нефармаколошке мере подразумевају едукацију пацијената и смањење излагања алергенима (упознавање са профилом сензибилизације, карактеристикама релевантних алергена, могућим мерама избегавања и смањења експозиције специфичним и неспецифичним тригерима настанка болести и/или погоршања, праћење календара поленације и концентрације алергена у ваздуху итд) (видети Табелу 6.2). Мере избегавања алергена и смањења експозиције су често компликоване, скупе и тешко изводљиве, са ограниченим доказима о клиничкој ефикасности, али могу утицати на смањење симптома астме и употребу лекова. Поред нефармаколошких мера лечења, спроводи се и фармаколошка терапија (описана у поглављу о лечењу астме), а као посебан специфичан вид имуномодулаторне терапије код одабраних пацијената спроводи се АИТ.

Међу препорукама за пацијенте са алергијском астмом су:

1. Приликом сваког прегледа, саветовати пушачима са астмом прекид пушења. Омогућити приступ саветовању и програмима за одвикавање од пушења (уколико су доступни). Саветовати пацијенте са астмом да избегавају изложеност дуванском диму из околине.
2. Охрабрити пацијенте са астмом да користе незагађујуће изворе грејања као и да изворе загађивача, кад год је то могуће, испуштају напоље, а током неповољних временских услова (веома хладно време или велика загађеност ваздуха) боравак у затвореном простору и избегавање физичке активности на отвореном може бити од користи.
3. Саветовати све пацијенте са астмом да избегавају изложеност неспецифичним иритансима код куће и на послу.
4. Пацијентима сензибилисаним на алергене затвореног простора саветовати избегавање алергена, смањење експозиције грињама из кућне прашине и/или кућним љубимцима и санацију влаге и буђи у кућама.
5. Када је концентрација полена у ваздуху највећа, пацијентима сензибилисаним на алергене отвореног простора саветовати останак у затвореном простору, затварање прозора и врата и коришћење клима уређаја да би се смањила изложеност спољашњим алергенима.
6. Код лечења професионалне астме, идентификовати и елиминисати професионалне алергене што је могуће пре и спречити даље излагање сензибилисаних пацијената овим агенсима.
7. Увек питати пацијенте са астмом о конкомитантном узимању лекова.
8. Аспирин и нестероидни антиинфламаторни лекови генерално нису контраиндиковани код пацијената са астмом, осим ако не постоји податак о претходним реакцијама на ове лекове или о погоршању тегоба при њиховом узимању.

АЛЕРГЕНСКА ИМУНОТЕРАПИЈА (ДЕСЕНЗИБИЛИЗАЦИЈА УЗРОЧНИМ АЛЕРГЕНОМ)

Препорука 6.6.

Размотрити додавање ХДМ-СЛИТ код одраслих пацијената са астмом изазваном грињама кућне прашине и придруженим алергијским ринитисом, под условом да је $FEV1 \geq 70\%$ од предвиђеног. (Б, 2а)

Алергенска имунотерапија (АИТ) је једини каузални облик лечења IgE-посредованих алергијских болести, са краткорочним (куративним) и дугорочним (превентивним) ефектима. Потврђено је ефикасна и безбедна у лечењу алергијског ринитиса, астме, алергије на веноме инсеката и неких облика алергије на храну. Циљ АИТ је успостављање активне толеранције (хипосензибилизације) организма на сензибилишуће алергене модулацијом имунског одговора и реоријентацијом патолошког Th2 ка Th1 имунском одговору. Постоје различити модалитети примене АИТ: инјекциони (субкутано – „СКИТ“) и неинјекциони (сублингвално – „СЛИТ“, орално, назално и бронхијално). У клиничкој примени су заступљени СКИТ и СЛИТ. Препоручена дужина лечења је три до пет година, а предуслови за успешно лечење су правилна селекција пацијената (потврда преосетљивости на IgE и изложености алергену као главног покретача симптома) и употреба стандардизованих алергенских екстраката и протокола десензибилизације са доказаном ефикасношћу. До сада је једино СЛИТ алергенима гриња кућне прашине (*House Dust Mite*, HDM) показала задовољавајућу ефикасност и безбедност у лечењу пацијената са добро или делимично контролисаном алергијском астмом изазваном алергенима гриња и препоручује се као додатна (add-on) терапија фармаколошкој. Пацијентима са потврђеном сензибилизацијом на гриње и клиничком сликом алергијског ринитиса и астме код којих су гриње доказано главни покретачи симптома и са $FEV1 \geq 70\%$ као додатни терапијски приступ фармаколошком лечењу препоручена је и примена ХДМ-СЛИТ-а. Значај ХДМ-СЛИТ-а у лечењу пацијената са астмом огледа се у смањењу тежине симптома и постизању контроле болести, смањењу потребе за кортикостероидном терапијом (смањењу ризика од нежељених ефеката ових лекова) и смањењу специфичне бронхијалне хиперреактивности. Поред тога, ХДМ СЛИТ има и дугорочне превентивне ефекте, односно способност да превенира настанак нових сензибилизација и прогресију астме у тежу форму болести. При доношењу одлуке о увођењу ХДМ-СЛИТ-а веома је важно тачно постављање дијагнозе алергијске астме изазване алергенима гриња. Алгоритам за селекцију пацијената са астмом погодних за ХДМ-СЛИТ приказана је на Схеми 6.3. Придружени атопијски дерматитис и алергија на храну нису контраиндикације за спровођење ХДМ-СЛИТ-а.

АЛЕРГИЈСКЕ РЕАКЦИЈЕ НА ХРАНУ

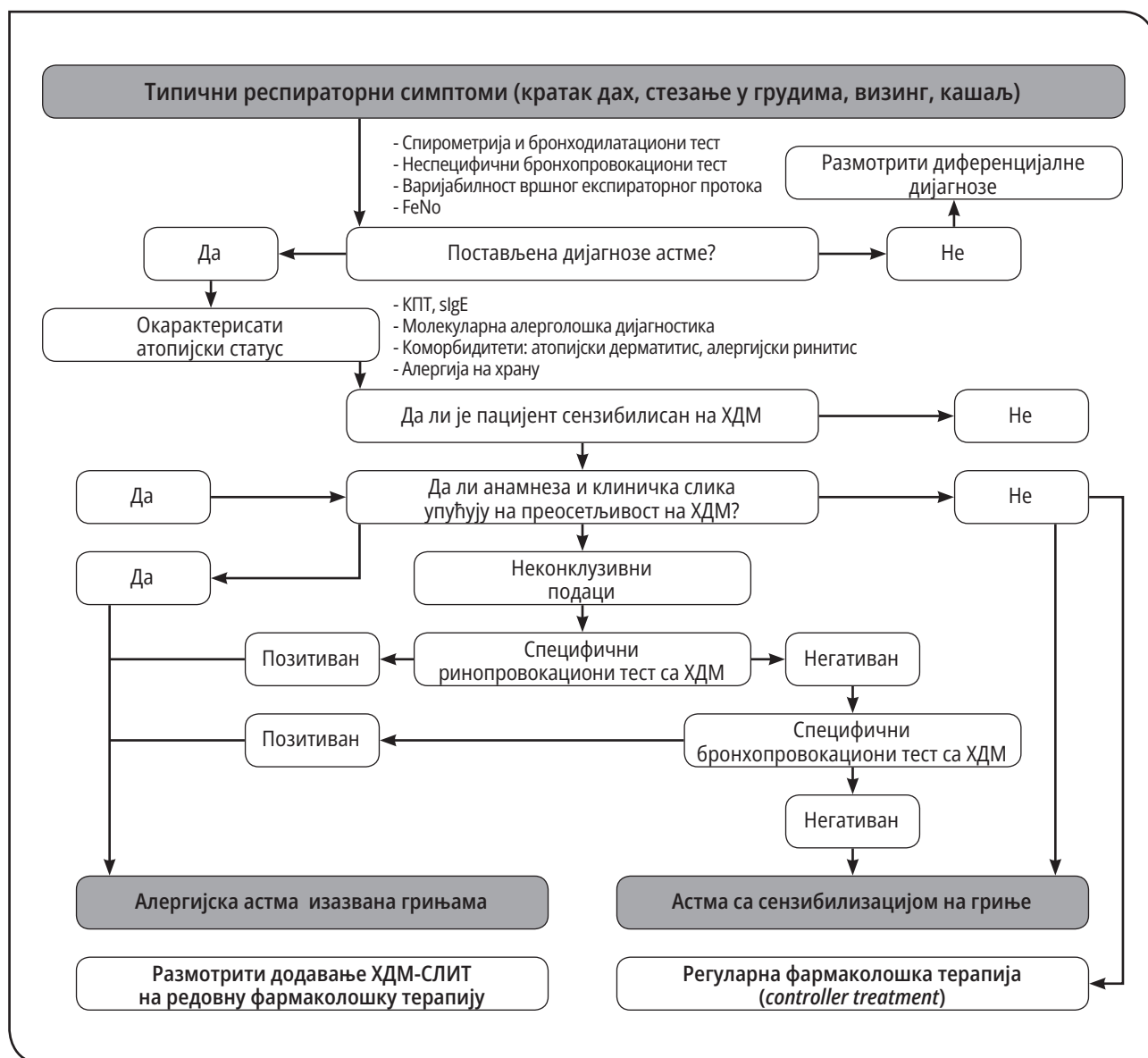
Препорука 6.7.

Избегавање хране не би требало препоручивати пацијентима са астмом, осим ако се дозно-провокационим тестовима јасно не докаже сензибилизација на храну. Код пацијената са потврђеном преосетљивошћу на храну, избегавање алергена може смањити учесталост егзацербација астме (Б, 2а). Пацијенте са потврђеном преосетљивошћу на храну упутити да се обрате за савет специјалисти (Д, 5).

Бронхијална астма може да буде једна од манифестација нутритивне алергије. Алергија на храну представља велики здравствени проблем са растућом преваленцом у модерном свету и значајним утицајем на животе атопичара и њихових породица. Реакције преосетљивости на храну могу бити изазване имунолошким (IgE, не-IgE и мешовите) или неимунолошким механизмима (неалергијска преосетљивост или интолеранција на храну). У зависности од клиничке слике, алергијске реакције изазване храном се деле на гастроинтестиналне, кожне и респираторне.

Најчешћи нутритивни алергени су коштуњаво воће, морски плодови, соја, млеко, јаје и киви. Преваљенца алергијских реакција на храну посредованих IgE највећа је у раном детињству, а при томе је најчешће заступљена преосетљивост на кравље млеко и јаја. Запажено је да се алергије на храну (око 80% алергија на млеко и јаје) испољене у детињству понекад повуку током живота. Анафилактичке реакције са фаталним исходом често су повезане са преосетљивошћу на кикирики и орахе и јављају се код млађих пацијената са астмом и већ забележеном реакцијом на храну или због закаснеле примене адреналина. Пошто поједини антигени полена и воћа поседују сличне антигенске детерминанте, сензибилисани пацијенти истовремено могу да имају и респираторну и нутритивну алергију (видети Табелу 6.3). Синдром оралне алергије (*Oral Allergy Syndrome*) настаје презентовањем алергена алтернативним путем, при чему се избегава орална толеранција. Синдром латекс-воће јавља се код укрштене преосетљивости на латекс и воће (најчешће банане). Атопијски дерматитис, који је на самом почетку „атопијског марша“, погоршава се под утицајем алергена хране. Као респираторне реакције преосетљивости на храну могу да се јаве акутни риноконјунктивитис и бронхијална астма. Бронхоспазам је честа појава у генерализованој анафилакси.

Схема 6.3: Алергијска астма изазвана грињама – Алгоритам за селекцију пацијената погодних за ХДМ-СЛИТ



Табела 6.3. Укрштена реактивност код синдрома Polen-храна

Врста полена	Воће	Поврће	Зачини	Коштуњаво воће/семенке
Полени дрвећа (бреза)	Јабука Бресква Крушка Шљива Вишња Киви Кајсија	Целер Кромпир Шаргарепа	Першун Оригано Босиљак Мајчина душица	Лешник Бадем Кикирики
Полени трава	Киви Диња Бресква Поморанџа Парадајз	Грашак Кромпир Блитва		Кикирики
Полени корова (амброзија)	Банана Диња Поморанџа Бресква	Лубеница Краставац Тиквица	Камилица	Сунцокретово семе

АНАФИЛАКСА

Препорука 6.8.

Анафилакса је озбиљна, животно угрожавајућа, генерализована или системска хиперсензитивна реакција која започиње брзо и може довести до смртог исхода. Тешку анафилаксу карактерише потенцијално по живот опасна компромитација дисања због опструкције дисајних путева и/или циркулаторни шок и може бити удружена са променама на кожи и слузокожама (Д, 5).

Анафилакса је најтежи облик алергијске реакције и потенцијално животно угрожавајућа манифестација раног типа преосетљивости. Међу најчешћим изазивачима анафилаксе су нутритивни алергени (кикирики, орашаста плодови, јаја, протеини крављег млека, соја, морски плодови итд), лекови (бета-лактамски антибиотици, аспирин, миорелаксанти), отрови хименоптера (оса, пчела, стршљен) и латекс, али узрочник често остаје и непрепознат, у ком случају се ради о идиопатској анафилакси. Насупрот анафилакси која је посредована IgE антителима, постоје и тзв. **анафилактоидне реакције** које се презентују истом или сличном клиничком сликом, али нису посредоване IgE антителима. Оне најчешће настају посредством директне хистаминолиберације (опиоиди, једна контрастна средства), путем медијатора добијених метаболизмом арахидонске киселине (аспирин и нестероидни антиинфламаторни лекови) или за сада непознатим механизмима. Од пута уласка алергена (ингестија, инхалација или директно убризгавање у циркулацију) зависи који ће мастоцити бити активирани и каква ће се клиничка слика развити. Најчешће долази до развоја кожних промена, тегоба респираторног (диспнеја), гастроинтестиналног (мучнина, повраћање, бол у трбуху), урогениталног (инконтиненција) и централног нервног система (дезоријентација, конфузија), као и симптома и знакова захваћености кардиоваскуларног система (пад крвног притиска и тахикардија). У најтежим случајевима присутни су интензиван бронхоспазам, едем ларинкса, цијаноза, системска хипотензија и кардиоваскуларни колапс (шок) који, уколико не буду лечени, могу да доведу до леталног исхода. Један од најзначајнијих

фактора ризика за развој тешке анафилактичке реакције представља атопијска конституција пацијента (атопијски дерматитис, алергијски ринитис и астма у личној анамнези). Анафилакса и астма, оба потенцијално животно угрожавајућа стања, могу да коегзистирају, опонашају или да погоршавају једно друго. Астма сама по себи није предиктор тешке анафилаксе, али лоше контролисана астма јесте повезана са тешким анафилактичким реакцијама у свим животним узрастима. Најновије препоруке у којима су дефинисани измењени критеријуми за дијагнозу и терапијски приступ у анафилакси су приказани на Схеми 6.4.

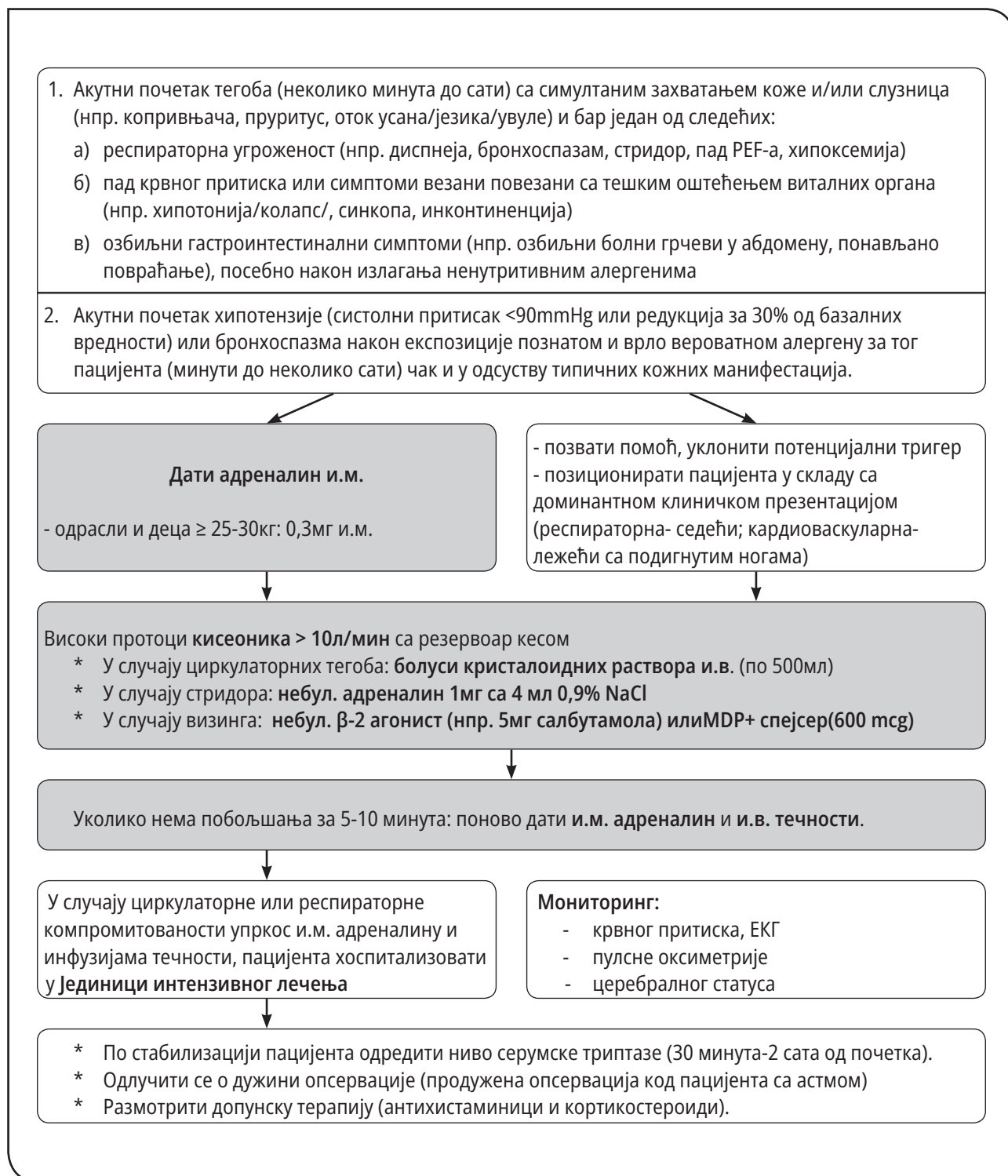
Препорука 6.9.

Лечење анафилаксе треба да обухвати мере самозбрињавања и професионалну медицинску помоћ. Самозбрињавање подразумева обезбеђивање инјектабилног епинефрина (адреналина) и самосталну интрамускуларну примену лека одмах по појави првих симптома анафилаксе. Други корак подразумева хитан одлазак у најближу здравствену установу и збрињавање од стране здравствених радника (Д, 5).

У лечењу анафилаксе је неопходно, када год је то могуће, прво прекинути изложеност инкриминишућем алергену. С обзиром да је, патофизиолошки, у основи анафилаксе дистрибутивни шок, неопходно је што пре применити адреналин интрамускуларно (ради бржег постизања адекватног нивоа лека у плазми), и то најчешће у средњи део натколенице или у делтоидни предео, док се адреналин интравенски примењује код најтежих и рефракторних облика анафилаксе у јединицама интензивног лечења. Лечење се потом наставља високим протоцима кисеоника, инфузионим растворима кристалоида, парентералним кортикостероидима, бронходилататорима и антихистаминицима. Исход зависи од брзине постављања дијагнозе и почетка лечења. Анафилаксу карактерише тзв. бифазична реакција, код које постоје рана фаза алергијске реакције, која настаје обично након неколико минута од излагања алергену, и касна фаза, која се надовезује на рану (најчешће након 4-6 часова). Зато је опсервација пацијената који су имали анафилаксу од изузетног значаја и по иницијалној стабилизацији. Препоручује се интензивни мониторинг, у трајању од шест до осам сати, пацијената који су имали респираторне тегобе, а за пацијенте са тешком астмом саветује се и продужена опсервација.

По стабилизацији здравственог стања пацијента могуће је спровести и допунске дијагностичке анализе као што су одређивање sIgE на суспектан алерген и одређивање нивоа серумске триптазе и хистамина у плазми или метаболита хистамина у урину.

Схема 6.4: Дијагностички и терапијски приступ код анафилаксе (одрасли и деца ≥ 25 -30 кг). Модификовано према водичима за анафилаксу Европске академије за алергологију и клиничку имунологију (ЕААЦИ 2021) и Светске алерголошке организације (WAO 2020)



Литература:

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, 2024. Доступно на <https://ginasthma.org>.
2. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(2):429-440.
3. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78(11):2851-2874.
4. Abbas AK, Lichtman AH: *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009.
5. Justiz Vaillant AA, Modi P, Jan A. Atopy. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
6. Dawei W, Benjamin SB, Yongxiang W. Progression from nasal polyps to adult-onset asthma: a different process from atopic march? *Rhinology online*, Vol 1: 22-29, 2018.
7. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, Durham S, Fokkens W, Gjomarkaj M, Haahtela T, Bom AT, Wöhrl S, Maibach H, Lockey R. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013; 3(1):3.
8. Ansoategui et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organization Journal* (2020) 13:100080 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100080>.
9. Incorvaia C, Ciprandi G, Nizi MC, Makri E, Ridolo E. Subcutaneous and sublingual allergen-specific immunotherapy: a tale of two routes. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020 ; 52(6):245-257.
10. Satitsuksanoa P, Jansen K, Głobińska A, van de Veen W, Akdis M. Regulatory Immune Mechanisms in Tolerance to Food Allergy. *Front Immunol*. 2018; 9:2939.
11. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, Riggioni C, de Silva D, Angier E, Arasi S, Bellou A, Beyer K, Bijlhout D, Bilò MB, Bindslev-Jensen C, Brockow K, Fernandez-Rivas M, Halken S, Jensen B, Khaleva E, Michaelis LJ, Oude Elberink HNG, Regent L, Sanchez A, Vlieg-Boerstra BJ, Roberts G; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022; 77(2):357-377.
12. Position paper. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. Cardona et al. *World Allergy Organization Journal* (2020) 13:100472 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>.

АСТМА ТЕШКА ЗА ЛЕЧЕЊЕ И ТЕШКА АСТМА

ДЕФИНИЦИЈА АСТМЕ ТЕШКЕ ЗА ЛЕЧЕЊЕ И ТЕШКЕ АСТМЕ

Смернице Глобалне иницијативе за превенцију и лечење астме (GINA) дефинишу тежину астме на основу потребног нивоа лечења за постизање и одржање контроле болести. Процена се увек врши ретроспективно, у односу на стабилну терапију одржавања у трајању од најмање три месеца. Зависно од присуства и корекције фактора ризика који утичу на контролу болести, астма на терапијским Корацима 4/5 се дефинише кроз два посебна ентитета, и то астма тешка за лечење и тешка астма.

Препорука 7.1.

Астма тешка за лечење је астма која остаје неконтролисана упркос терапији на Корацима 4/5 или астма која захтева високе дозе ICS/LABA да би се одржала добра контрола симптома и превенирале егзацербације (Д, 5).

Неконтролисана астма која захтева стално висок ниво лечења удружена је са дугорочним ризицима од егзацербација, погоршања плућне функције и нежељених последица терапије. Пацијенти са неконтролисаним астмом захтевају примену средње високих или високих доза инхалацијских кортикостероида (ICS) и дугоделујућих бета2 агониста (LABA) и/или других лекова за контролу астме, као што су дугоделујући антимукарински антагонисти (LAMA) и/или антагонисти леукотријенских рецептора (ALTR), а често и оралних кортикостероида (OCS). Уколико не постоји јасан увид због чега је овакво лечење неопходно, а симптоми и погоршања астме настају као последица лоше адхеренце, пушења, гојазности, нелечених коморбидитета и бројних других неоткривених фактора ризика, таква астма се не може сматрати тешком, већ тешком за лечење. Неопходно је открити факторе ризика и кориговати их, што често доводи до успостављања контроле болести и омогућава смањење терапије, а тиме и ризика од нежељених исхода.

Препорука 7.2.

Тешка астма је астма која остаје неконтролисана упркос лечењу на корацима 4/5 или астма која захтева високе дозе ICS/LABA да би се одржала добра контрола симптома и превенирале егзацербације, упркос максимално оптимизованој терапији и корекцији фактора ризика (Д,5).

Појам тешке астме се односи на праву, интринзичку тежину болести код које корекцијом фактора ризика није могуће успоставити контролу болести.

Епидемиолошка истраживања спроведена у европским земљама показују да четвртина пацијената са астмом захтева лечење на Корацима 4/5 према подели GINA, од којих 17% има лоше контролисану болест упркос овој терапији, док се процене за преваленцу тешке астме крећу у распону од 3,7% до 9,5%. Сматра се да преваленца ових пацијената у Србији одговара европском просеку, али би број оболелих могао бити и знатно већи због широко распрострањене навике пушења, аерозагађења и често лоших услова живота и рада. Недостају епидемиолошке студије које би дале јаснију слику овог проблема у нашим условима.

Тешка астма се одликује свакодневним присуством симптома, губитком плућне функције и честим погоршањима која неретко захтевају и хоспитализацију. Овако висок морбидитет временом доводи до ограничења физичких активности и радних и менталних способности, развоја придружених болести, социјалне изолованости, инвалидитета и раног морталитета.

Трошкови лечења ове релативно мале групе пацијената износе и до 60% укупних трошкова лечења астме. Приликом израчунавања финансијског оптерећења потребно је узети у обзир како непосредне тако и посредне трошкове, који подразумевају цену лекова, трошкове медицинских услуга и хоспитализације, исплате накнада за боловања, неостварене зараде, рани инвалидитет и повећан морталитет. Овоме треба придодати и психосоцијалне проблеме пацијената и њихових породица чију вредност је немогуће изразити у новцу. Са друге стране, рано откривање и адекватно лечење могу спречити развој компликација и обезбедити квалитетан социјални и друштвени живот оболелих, што је један од основних приоритета лечења астме.

КОРАЦИ У ЗБРИЊАВАЊУ ПАЦИЈЕНАТА СА АСТМОМ ТЕШКОМ ЗА ЛЕЧЕЊЕ И ТЕШКОМ АСТМОМ

Астма тешка за лечење и тешка астма захтевају систематски и холистички приступ у који морају бити укључени сви нивои здравствене заштите. Примарна здравствена заштита има улогу у препознавању пацијената са астмом тешком за лечење, терапију треба да евалуирају и оптимизују специјалисти пулмологије и алергологије на нивоу примарне или секундарне здравствене заштите. Са друге стране, за коначну дијагнозу и лечење тешке астме неопходан је рад мултидисциплинарних тимова у Центрима за тешку астму. Лечење тешке астме је сложено и захтева велико ангажовање здравствених ресурса. Систематским приступом се обезбеђује да само пацијенти који могу имати корист од свеобухватног приступа буду упућени у Центре за тешку астму, док ће се истовремено смањити број пацијената са неконтролисаним астмом који могу бити збринуте на примарном и секундарном нивоу лечења.

А. ИЗАБРАНИ ЛЕКАРИ – ПРИМАРНА ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА

Препорука 7.3.

Изабрани лекари примарне здравствене заштите имају кључну улогу у откривању пацијената са лоше контролисаним астмом и астмом тешком за лечење. Ризике лоше контроле је потребно процењивати током сваке посете, а повећани су код пацијената са стално присутним симптомима, редовне или прекомерне употребе лекова за брзо отклањање симптома, честих егзацербација, лоше адхеренце на инхалаторну терапију одржавања или лоше технике примене инхалера и нерационалне употребе ОCS-а, као и код пацијената који су изложени штетним егзогеним и ендогеним чиниоцима (А, 1а).

У Србији пацијенте са астмом дијагностикују, лече и прате специјалисти пулмологије или алергологије. Предност оваквог концепта је у сталном специјалистичком надзору, а његове мане произилазе из малог броја лекара који нису увек доступни за прве или ванредне прегледе. Истовремено, изабрани лекари се недовољно укључују у евалуацију пацијената са астмом због утиска да не учествују у њиховом лечењу. У стварности, изабрани лекари остварују чешће контакте са пацијентима него специјалисти, издају рецепте за прописану терапију и имају увид у њихову реализацију, упућују пацијенте на

специјалистичке прегледе и збрињавају лакше егзацербације. Приликом сваке визите потребно је проценити факторе ризика и препознати пацијенте са неадекватно леченом и лоше контролисаном астмом, што ће обезбедити благовремено упућивање на више нивое лечења. Фактори који повећавају ризике дати су у Схеми 7.1 и описани у даљем тексту.

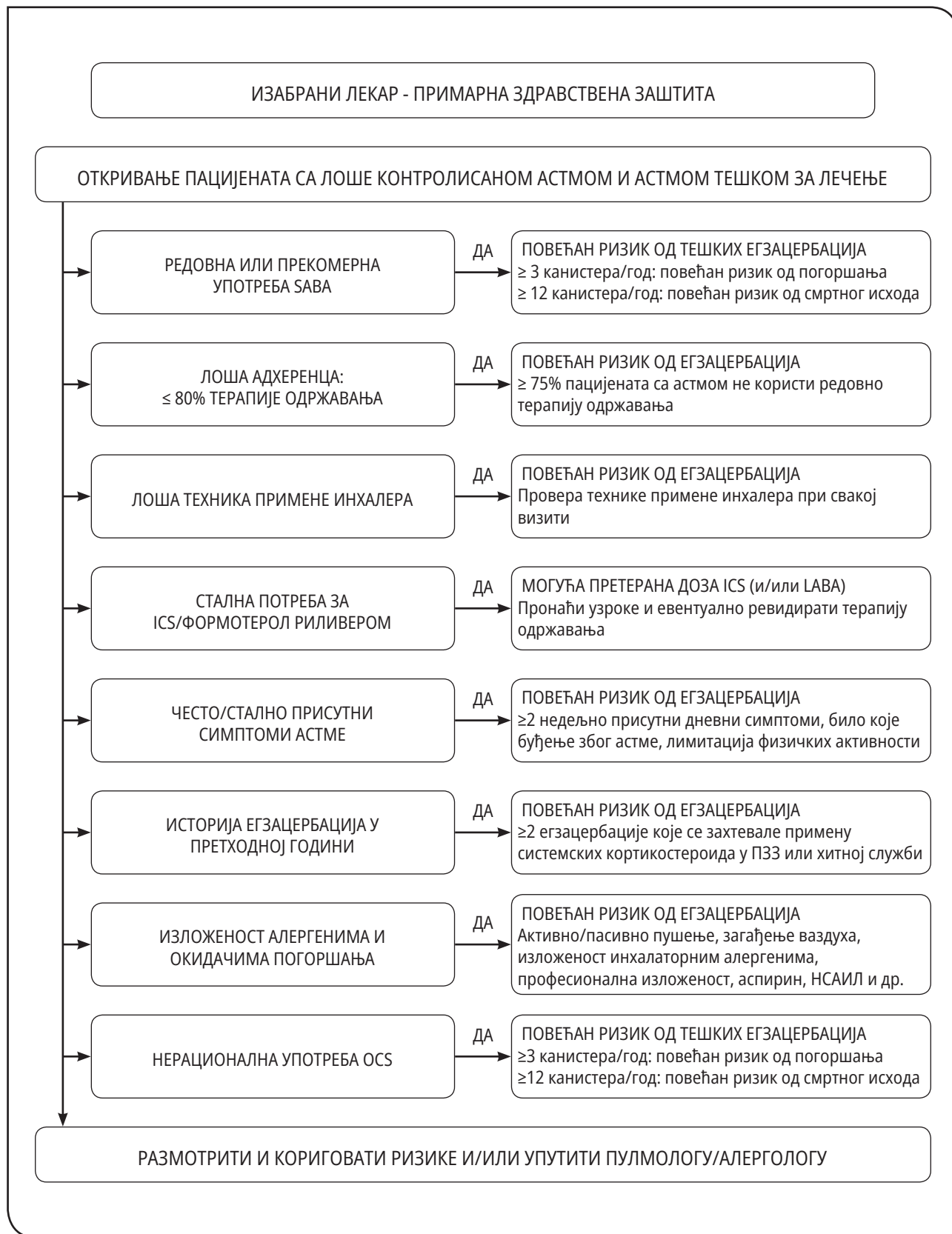
Редовна или прекомерна употреба краткоделујућих бронходилататора (SABA): редовна употреба SABA доводи до повећања бронхијалне хиперреактивности уз смањење бронхопротективног ефекта и повећање инфламације у дисајним путевима, чиме се повећава ризик од настанка егзацербација. Ризик је још већи код примене SABA путем небулизатора. Због нисходне регулације бета-рецептора временом долази до слабијег бронходилататорног одговора, што доводи до све чешће употребе ових лекова како би се постигао ефекат олакшања симптома. Честа је и употреба SABA из навике или страха, чак и када пацијенти немају симптоме (превентивно). У погоршањима, примена SABA одлаже благовремено јављање лекару и потребну ескалацију терапије. Неопходно је едуковати пацијенте о ризицима прекомерне употребе, очекиваним ефектима и правилној примени.

Лоша адхеренца на лекове за контролу астме: студије показују да 75% пацијената има субоптималну или лошу адхеренцу на инхалаторну терапију астме. Потребно је адекватно информисати пацијенте о изабраном режиму лечења и указивати на важност придржавања терапији чак и у одсуству симптома. Важно је открити узроке лоше адхеренце и потенцијалне препреке за примену лекова, као што су цена лекова, забринутост због примене ICS-а, присуство нежељених ефеката лечења и слично. Ако се проблеми са адхеренцом не реше, може доћи до трајно лоше контроле болести и неодговарајуће ескалације терапије.

Лоша техника примене инхалера један је од најчешћих фактора ризика лоше контроле болести, због чега је неопходна стална едукација и редовна провера исправне употребе. Уколико пацијент не прихвата препоручени инхалер или не може бити едукован за његову правилу употребу, неопходна је замена типа инхалера.

Стална потреба за ICS-ом/формотеролом као риливером говори у прилог лоше контроле болести и може бити удружена са појавом нежељених ефеката лечења због прекомерне дозе ICS-а и/или LABA. Потребно је упутити пацијента специјалисти ради откривања узрока или корекције терапије одржавања.

Схема 7.1: Алгоритам за откривање пацијената са лоше контролисаном астмом и астмом тешком за лечење на нивоу примарне здравствене заштите



Напомена: SABA: краткоделујући бронходилататори; ICS: инхалацијски кортикостероиди; OCS: орални кортикостероиди; риливери: лекови за брзо отклањање симптома; НСАИЛ: нестероидни антиинфламаторни лекови; ПЗЗ: примарна здравствена заштита.

Често присутни симптоми астме говоре у прилог лоше контроле болести и повећаног ризика од егзацербација. Неопходно је открити факторе ризика и кориговати их или упутити пацијенте специјалисти.

Историја егзацербација у претходној години: пацијенти који имају више од две амбулантно лечене егзацербације или више од једне хоспитализације због астме имају повећан ризик од настанка нових егзацербација у текућој години, као и ризик од настанка акутних и хроничних нежељених ефеката примене системских кортикостероида. Неопходно је утврдити потенцијалне разлоге погоршања (лоша адхеренца, лоша техника инхалације, присуство нелечених коморбидитета, неадекватна терапија и друго) и упутити овакве пацијенте специјалисти ради даље евалуације.

Изложеност штетним агенсима и окидачима погоршања: проналажење окидача симптома и погоршања неопходно је због корекције ризика и стила живота. Физичка неактивност, гојазност, изложеност алергенима и иритансима, професионална изложеност и лекови који се користе за лечење придружених болести (у првом реду аспирин и нестероидни антиинфламаторни лекови – НСАИД, неселективни бета блокатори, инхибитори ангиотензин конвертирајућег ензима – АСЕ) могу узроковати симптоме сличне астми или погоршања астме. Подаци о анафилактичкој реакцији током живота указују на повећан ризик од тешког погоршања астме.

Нерационална употреба ОCS-а: пацијенти са астмом често не користе лекове за контролу болести, а симптоми и егзацербације се ублажавају ОCS. Честа или континуирана примена ОCS-а доводи до развоја озбиљних нуспојава терапије и придружених болести и не препоручује се.

Непрепознавање високоризичних пацијената и дугогодишње лоше лечење астме има далекосежне последице и може довести до трајног оштећења плућне функције и настанка мултиморбидитета.

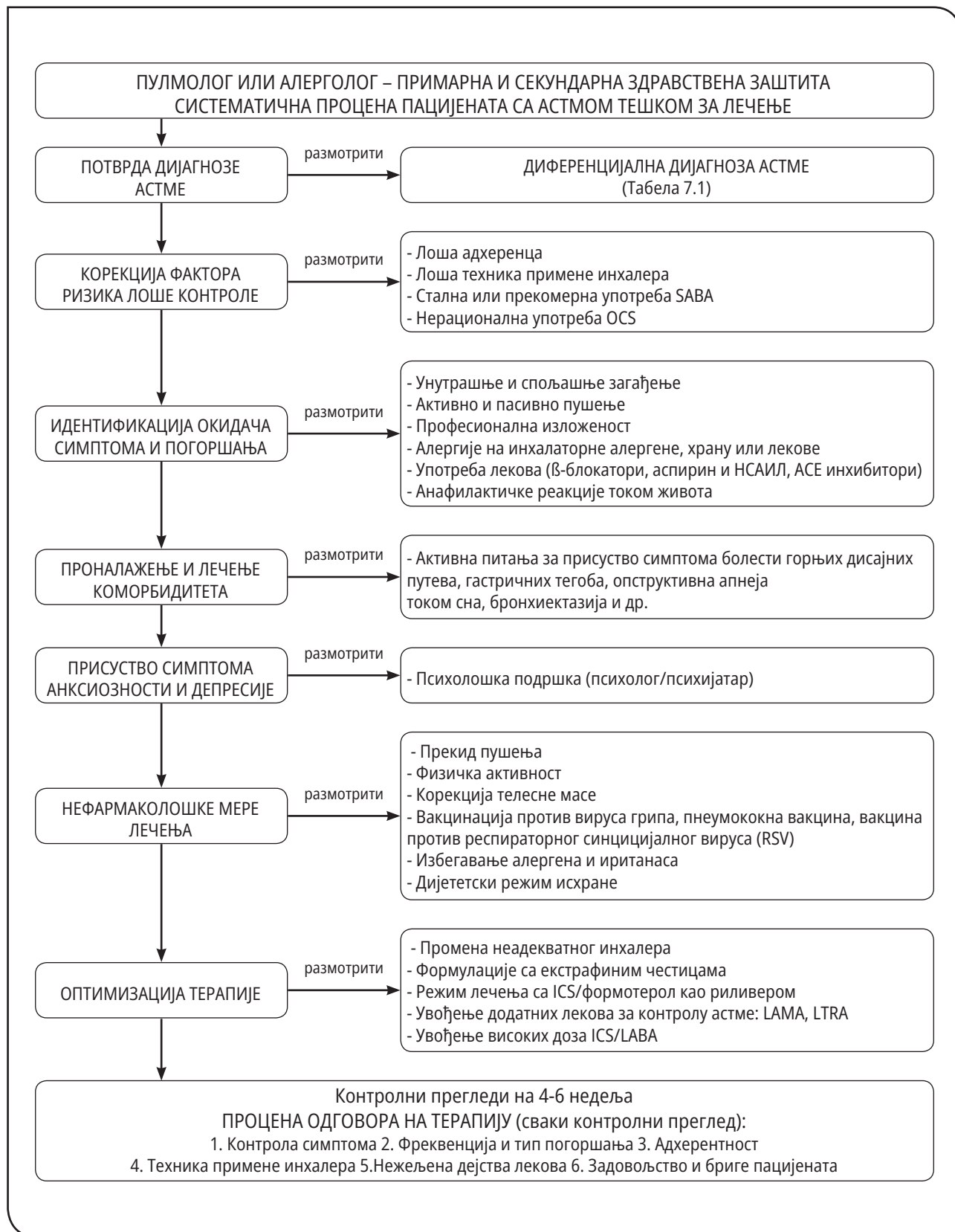
Б. СПЕЦИЈАЛИСТА ПУЛМОЛОГИЈЕ ИЛИ АЛЕРГОЛОГИЈЕ – ПРИМАРНА ИЛИ СЕКУНДАРНА ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА

Препорука 7.4.

Стање пацијената са астмом која захтева стално висок ниво лечења (Кораци 4/5) мора систематски евалуирати пулмолог/алерголог на нивоу примарне или секундарне здравствене заштите на основу јасно дефинисаних корака. Систематска евалуација подразумева потврду дијагнозе астме, отклањање ризика лоше контроле и оптимизацију терапије у односу на клиничке карактеристике, придружене болести и склоности пацијента (А, 1а).

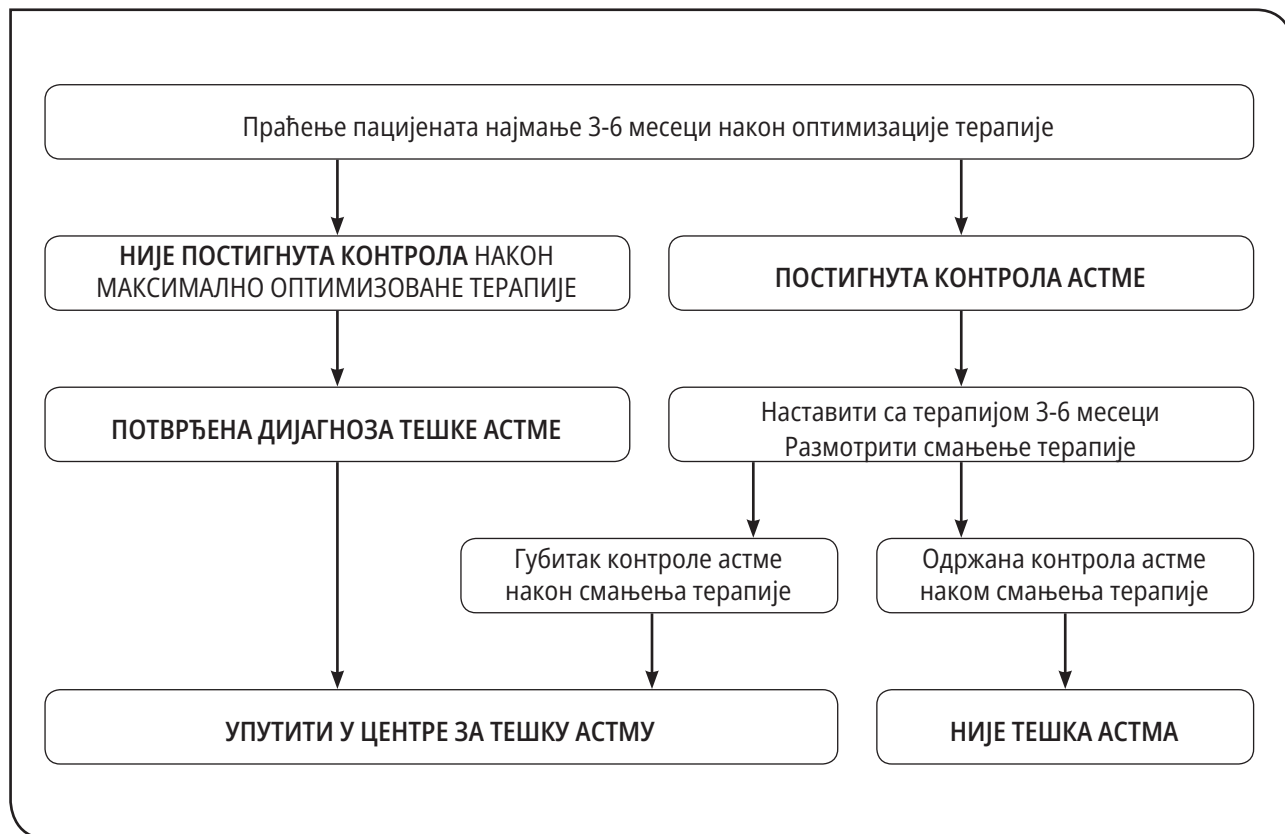
Систематском евалуацијом обезбеђује се избегавање разлика у приступу пацијентима који се лече у различитим здравственим установама. Тако је могуће открити и кориговати окидаче погоршања и обезбедити контролу болести код већине пацијената без потребе за даљим упућивањем у терцијарне центре. Након иницијалног збрињавања (видети Схему 7.2), пацијенте је потребно пратити од три до шест месеци, а потом донети одлуку о упућивању у Центре за тешку астму (видети Схему 7.3) ради евентуалне примене биолошке терапије. Уколико на нивоу секундарне здравствене заштите није могуће спровести све потребне дијагностичке процедуре, саветује се упућивање у Центре за тешку астму ради додатне дијагностике.

Схема 7.2: Алгоритам иницијалног збрињавања пацијената са астмом тешком за лечење од стране пулмолога или алерголога на нивоу примарне или секундарне здравствене заштите



Напомена: SABA: краткоделујући бета2 агонисти; ICS: инхалацијски кортикостероиди; OCS: орални кортикостероиди; LABA: дугоделујући бета2 агонисти; NSAIL: нестероидни анти-инфламаторни лекови; ACE: инхибитори ангиотензин конвертирајућег ензима; LAMA: дугоделујући мускарински антагонисти; LTRA: антагонисти леукотријенских рецептора.

Схема 7.3: Праћење пацијената са астмом тешком за лечење од стране пулмолога или алерголога на нивоу примарне или секундарне здравствене заштите



Потврда дијагнозе астме: Погрешна дијагноза астме на нивоу специјалистичке процене се јавља у 5-10% случајева, што доводи до прекомерне употребе кортикостероида без лечења основне болести која узрокује симптоме. Дијагноза болести се може потврдити увидом у претходне плућне функције и/или плућну функцију у време постављања дијагнозе или потврдом варијабилности дисајних путева (спирометрија са бронходилататорним или бронхопровокативним тестовима). Иреверзибилна опструкција дисајних путева не искључује дијагнозу астме и може се јавити код вишегодишњег трајања болести, неадекватно лечене астме и пацијената са иницијално ниским вредностима FEV1. Уколико је плућна функција уредна током рутинских визита, може се организовати спирометријска процена током акутних егзацербација. Додатна дијагностика обухвата капацитет дифузије и компјутеризовану томографију грудног коша (откривање хроничне опструктивне болести плућа). Уколико није могуће потврдити дијагнозу астме, неопходно је размотрити диференцијалну дијагнозу болести (видети Табелу 7.1)

Табела 7.1. Диференцијална дијагноза тешке астме

Обољење	Типични симптоми
Синдром кашља горњих дисајних путева	Постназална секреција, запушеност носа, прочишћавање грла
Депресија, анксиозност	Диспнеја, дисфункционално дисање, узнемиреност
Дисфункција гласних жица	Диспнеја, инспираторни визинг
ГЕРБ, гастритис	Глобус фарингеус, промуклост, накашљавање
Еозинофилна пнеумонија	Суви кашаљ, диспнеја, мијалгија, ноћно знојење
Еозиннофилна грануломатоза са полиангитисом (EGPA)	Болови у мишићима и зглобовима, губитак ТМ, полипоза носа, кожане промене, астма
Хроничне инфекције	Упални синдром, температура, губитак ТМ
Емболија плућа	Нагло настала диспнеја, бол у грудима
Бронхиолитис облитеранс	Прогресивна диспнеја, сув кашаљ
Дисфункционално дисање (у првом реду хипервентиација)	Вртоглавица, парестезије, уздисање
Бронхиектазије/Цистична фиброза	Експресиван кашаљ, продукција спутума, рекурентне инфекције
Алергијска бронхопулмонална аспергилоза	Кашаљ, понекад продуктиван, гушење, повремено субфебрилност
ХОБП, Алфа-1 антитрипсин дефицијенција	Прогресивна диспнеја, продуктиван кашаљ, породична историја емфизема
Стано тело, ендобронхијалне лезије, тумори	Перзистентни симптоми, лош одговор на терапију

Напомена: ГЕРБ: гастроезофагеална рефлуксна болест; ТМ: телесна маса; ХОБП: хронична опструктивна болест плућа

Проналажење и лечење коморбидитета: тешка астма је удружена са бројним придруженим болестима (мултиморбидитет) који утичу на контролу болести и доводе до појаве симптома који могу довести до ескалације терапије астме. Најзначајнији коморбидитети су хронични риносинуситиси, опструктивна апнеја током сна, рефлуксна болест, остеопороза и кардиоваскуларне болести. Многи респираторни специјалисти не идентификују све коморбидитете, а чак и када су они дијагностиковани, њихово лечење често превазилази компетенције пулмолога, због чега је потребно упутити пацијенте надлежном специјалисти.

Психолошка подршка: неопходна је евалуација психолога и адекватно психолошко збрињавање за све пацијенте са астмом тешком за лечење. Због осећаја беспомоћности и страха од гушења често су присутни симптоми анксиозности и депресије. Социјално-економски проблеми настају због неразумевања на радном месту и смањене радне способности. Пацијенти се често суочавају са разним облицима фрустрације и социјалне изолованости.

Нефармаколошке мере лечења: Свим пацијентима са астмом тешком за лечење и тешком астмом се саветује примена вакцине против вируса грипа (*influenza*) сваке године, пнеумококне вакцине на сваких пет година и вакцине против респираторног синцитијалног вируса (RSV) једном током живота. Вакцинацију против ковида-19 треба ускладити са важећим епидемиолошким препорукама. За остале нефармаколошке мере лечења видети Поглавље 4.

Оптимизација терапије астме: терапију је неопходно прилагодити у односу на клиничке карактеристике астме, функционалне тестове и склоности пацијената. Интервенције које треба узети у обзир су: (а) промена типа инхалера што се саветује код неадекватне технике инхалације, неуспеха едукације или одбијања примене због лошег субјективног осећаја; (б) увођење инхалера са екстрафиним честицама код преобладајуће болести малих дисајних путева; (ц) увођење режима лечења са ICS/формотеролом као риливером код прекомерне и нерационалне употребе SABA или свакодневно присутних симптома због којих постоји честа потреба за применом SABA упркос редовној терапији са ICS/LABA, (д) увођење високих доза ICS-а; и (е) увођење додатних лекова за контролу астме (LAMA, LTRA).

Препорука 7.5.

Код пацијената са астмом тешком за лечење препоручује се увођење додатних лекова за контролу астме као што су LAMA и/или ALTR, и евентуално, пробна терапија са високим дозама ICS/LABA (Б, 2а).

Дугоделујући мускарински антагонисти (LAMA): се могу примењивати као тројна терапија у једном инхалеру (ICS/LABA/LAMA) или како додатна терапија на већ постојећу комбинацију средње високих или високих доза ICS/LABA. Тројна терапија у једном инхалеру за сада није регистрована у Србији за индикацију астме, због чега је њихова примена могућа само у одвојеним инхалерима. LAMA има мали утицај на симптоме астме, али може довести до побољшања плућне функције и редукције ризика од егзацербација за 17%.

Антагонисти леукотријенских рецептора (LTRA): примену ових лекова је потребно размотрити код пацијената са алергијском астмом, код изражених тегоба приликом физичког напора, преосетљивости на NSAID и код пушача са астмом.

Високе дозе ICS/LABA обично имају малу додатну терапијску корист, а уколико се дају у дужем временском интервалу повећавају ризик од нежељених ефеката лечења. Пробна терапија високим дозама се спроводи у трајању од 3-6 месеци код пацијената који нису постигли задовољавајућу контролу астме на средње високим дозама ICS/LABA уз примену трећег лека за контролу астме.

Препорука 7.6.

Редовну процену одговора на терапију треба спроводити на сваких 4-6 недеља у првих 3-6 месеци након оптимизације терапије. Приликом сваке процене неопходно је пратити симптоме, погоршања, адхеренцу, технику примене инхалера, нежељена дејства лекова и задовољство пацијената (Д, 5).

НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ ТЕРАПИЈЕ могу утицати на квалитет живота, адхеренцу и симптоме. Потребно је испитати и могућу интеракцију различитих лекова, укључујући и ризике од адреналне супресије. Најчешћи нежељени ефекти лечења набројани су у даљем тексту за различите терапијске опције:

- (а) **Краткоделујући бронходилататори (SABA или SABA/SAMA)** могу довести до појаве тремора скелетних мишића, тахикардије и метаболичких поремећаја (хипокалијемија, хипергликемија). Ређи, али потенцијално врло озбиљни догађаји су срчане аритмије, кардиомиопатија и исхемија миокарда. На ове компликације посебно треба обратити пажњу код пацијената старије животне доби или са придруженим срчаним обољењима.

- (b) **Високе дозе ICS/LABA:** дуготрајна примена високих доза ICS-а повећава ризик од системски нежељених ефеката као што су остеопороза, гастритис, катаракта, глауком и дијабетес мелитус типа 2. Системски ефекти могу утицати на квалитет живота и довести до прекида терапије или лоше адхеренце. Прекид терапије може настати и због присуства локалних нежељених ефеката као што су орална кандидијаза или дисфонија које ометају свакодневне активности пацијената. Компонента LABA може довести до настанка тахикардије, главобоље, грчева и кардиоваскуларних компликација.
- (c) **Орални кортикостероиди (OCS):** честа краткотрајна примене OCS-а повећава ризик од инфекција и сепсе, тромбоемболизма, поремећаја спавања, рефлуксне болести, повећања апетита, хипергликемије, анксиозности и депресије. Кумулативни ризик од дугорочних нежељених ефеката може настати већ након 4-5 краткотрајних кура током живота. Стална примена OCS-а као терапије одржавања се данас не препоручује и представља последњу терапијску опцију када су исцрпљене све друге терапијске могућности. Током терапије морају се размотрити сви ризици, предузети превентивне мере и лечити коморбидитети.
- (d) **Антагонисти леукотријенских рецептора (LTRA):** примена монтелукаста има потенцијалне неуропсихичке ефекте и повећава ризик од развоја депресије, што се мора узети у обзир пре започињања терапије као и током лечења.
- (e) **Дугоделујући мускарински антагонисти (LAMA):** нежељени ефекти су ретки и укључују сува уста и ретенцију урина.

Ц. ЦЕНТРИ ЗА ТЕШКУ АСТМУ

У Србији су Центри за адолтну тешку астму распоређени на читавој територији земље и налазе се у оквиру: 1) Института за плућне болести Војводине у Сремској Каменици, 2) Клинике за пулмологију Универзитетског клиничког центра Србије (УКЦС), 3) Клинике за алергологију и имунологију УКЦС, 4) Војномедицинске академије у Београду; 5. Клиничко-болничког центра (КБЦ) Звездара, 6. КБЦ Бежанијска Коса, 7. Клинике за пулмологију Универзитетског клиничког центра (УКЦ) Крагујевац и Клинике за пулмологију УКЦ Ниш. Центри за тешку педијатријску астму се налазе у оквиру: 1) Института за здравствену заштиту деце и омладине Војводине и 2. Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“.

Препорука 7.7.

Евалуација тешке астме у Центрима за тешку астму захтева систематски и униформан приступ. Потребно је користити контролне листе како би се испратили сви кораци у процени, одредио фенотип тешке астме и спровела адекватна терапија. Неопходан је рад мултидисциплинарног тима за лечење коморбидитета (Д, 5).

Контролна листа евалуације пацијената упућених у Центре за тешку астму дата је у Табели 7.2.

Табела 7.2. Контролна листа евалуације пацијената у Центрима за тешку астму

<p>Историја болести</p> <ul style="list-style-type: none"> Симптоми: учесталост и тежина Провоцирајући фактори Досадашња инхалаторна терапија: одговор, доза OCS: фреквенца и доза Погоршања у претходних годину дана Лечење у ЈИН или интубација због астме (икад) Адхеренца на инхалаторну терапију Лекови: аспирин, NSAID, β-блок., ACE-инхиб. Инхалаторни алергени и иританси Историја алергије на храну и лекове Анафилактичке реакције Повезаност тежба са менструалним циклусима 	<p>Алерголошки тестови</p> <ul style="list-style-type: none"> Кожни уводни тест на инхалаторне алергене Укупни IgE Специфични IgE на инхалаторне алергене
<p>Тестови плућне функције</p> <ul style="list-style-type: none"> Спирометрија са бронходилататорним тестом Плетизмографија Капацитет дифузије 	<p>Лабораторијски тестови</p> <ul style="list-style-type: none"> IgA, IgM и IgG Ниво кортизола 25-хидрокси витамин Д Алфа-1 антитрипсин (квалитативна анализа) Хормони штитасте жлезде HbA1c
<p>Упитници</p> <ul style="list-style-type: none"> ACT, ACQ, AQLQ 	<p>Мерење инфламације</p> <ul style="list-style-type: none"> ККС са бројем еозинофила FeNO
<p>Провера технике инхалације</p>	<p>Испитивање коморбидитета</p> <ul style="list-style-type: none"> Ринолог Фонијатар Психолог/психијатар Остали потенцијални коморбидитети
<p>Имиџинг методе</p> <ul style="list-style-type: none"> РТГ плућа HRCT грудног коша 	<p>Остали тестови</p> <ul style="list-style-type: none"> Дензитет костију ЕКГ Испитивање столице на паразитарне инфекције

Напомена: HCAIL: нестероидни антиинфламаторни лекови; ACE: инхибитори ангиотензин конвертирајућег ензима; OCS: орални кортикостероиди; ACT: тест за контролу астме; ACQ: упитник за контролу астме; AQLQ: упитник за квалитет живота у астми; HRCT: компјутеризована томографија високе резолуције; IgE: имуноглобулин Е; IgA: имуноглобулин А; IgM: имуноглобулин М; IgG: имуноглобулин Г; HbA1c: гликолизирани хемоглобин; FeNO: азот моноксид у издахнутом ваздуху

У зависности од клиничког налаза, код појединих пацијената потребно је спровести и додатна испитивања. Контролна листа за додатне тестове дата је у Табели 7.3.

Табела 7.3. Контролна листа додатних тестова при процени тешке астме

Тестови плућне функције

- Бронхопровокативни тест
- Спириергометрија

Имицинг методе

- СТ синуса

Лабораторијски тестови

- Специфични IgE и IgG на Аспергилус фуригатус
- ANCA, ANA, RF, anti CCP, друга ауто-антитела

Мерење инфламације

- Индуковани спутум

Испитивање коморбидитета

- Нутрициониста
- Остали потенцијални коморбидитети

Остали тестови

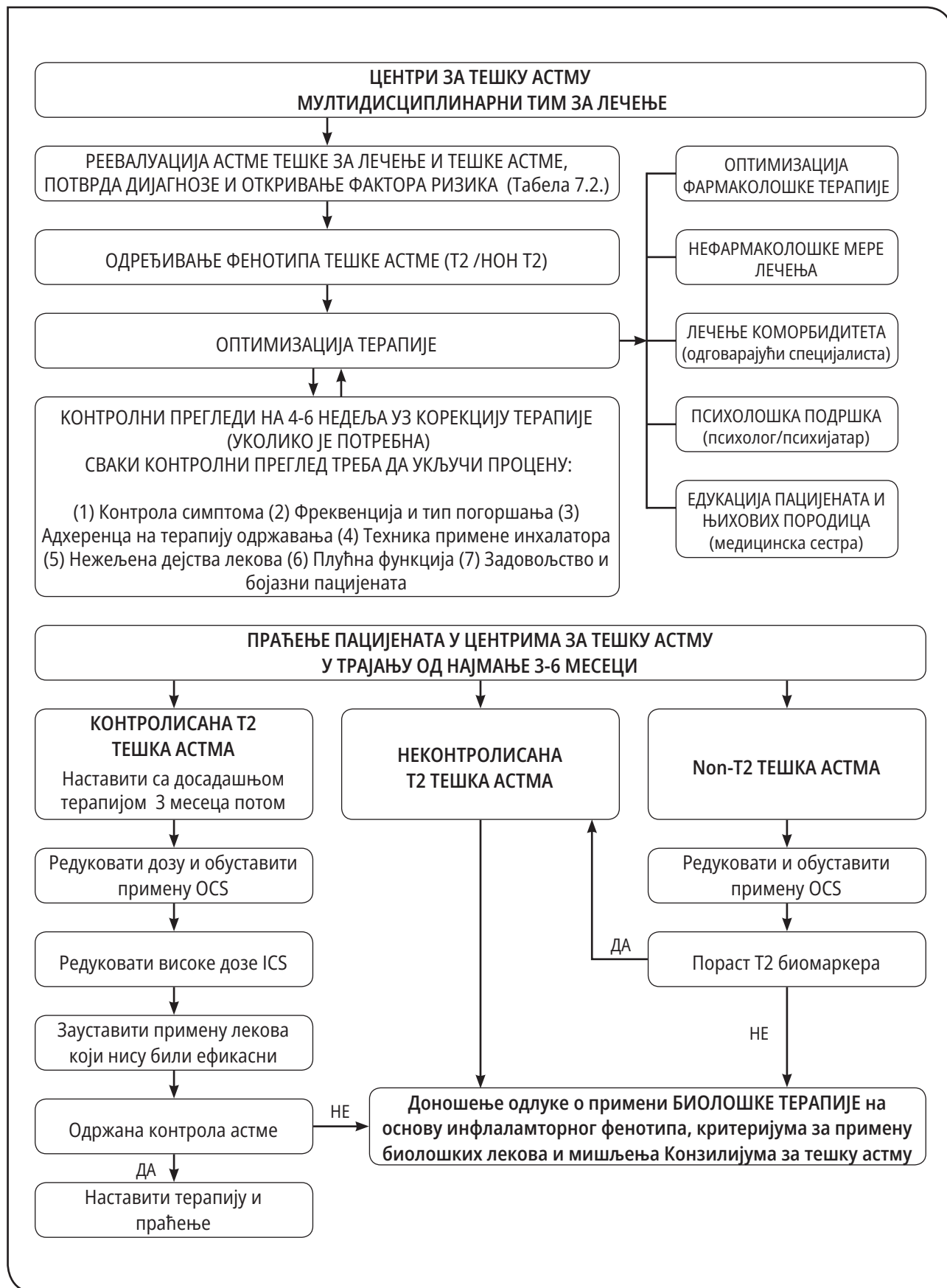
- Електронски PEF
 - Кортикостероидна реверзибилност
 - Полисомнографија
 - Ехокардиографија
 - Култура спутума
 - Испитивање на микобактерије
-

Напомена: СТ: компјутеризована томографија; IgE: имуноглобулин Е; IgG: имуноглобулин Г; ANCA: антинеутофилна цитоплазматска антитела; ANA: анти нуклеарна антитела; RF: реуматоидни фактор; anti CCP: антитела на циркулишући цитрулисани пептид; PEF: вршни експираторски проток ваздуха

Мултидисциплинарни тимови у Центрима за тешку астму треба да буду састављени од најмање лекара специјалисте пулмолога и/или алерголога, едуковане медицинске сестре, психолога, нутриционисте, ринолога, фонијатра, гастроентеролога и ендокринолога.

Након комплетне евалуације, одређивања фенотипа астме и оптимизације терапије процењује се контрола болести и доноси одлука о дељем лечењу (Схема 7.4).

Схема 7.4: Алгоритам иницијалног збрињавања пацијената у Центрима за тешку астму



Напомена: OCS: орални кортикостероиди; ICS: инхалаторни кортикостероиди; LABA: дугodelујући бета-2 агонисти; LAMA: дугodelујући мускарински антагонисти; ALTR: антагонисти леукотријенских рецептора; Non-T2 астма: астма која не припада типу T2.

Препорука 7.8.

Инфламаторни фенотип је потребно одредити код свих пацијената са тешком астмом. Фенотип се одређује током терапије одржавања, укључујући и високе дозе ICS/LABA, идеално без OCS-а или на најнижој дози одржавања OCS-а, уз адекватно лечење свих коморбидитета (А, 1а).

Одређивање инфламаторног фенотипа је неопходно за одлуку о даљој терапији која укључује и евентуалну одлуку за примену биолошке терапије. У односу на доступне биомаркере, тешка астме се дели у два инфламаторна фенотипа: (А) Тешка астма са типом 2 инфламације или „Т2 астма” и (Б) Тешка астма без типа 2 инфламације или „non-Т2 астма”.

А. Тешка астма са типом 2 инфламације – „астма Т2” дели се на три клинички релевантна ендотипа:

- а. *Тешка алергијска астма*: главни покретач инфламације је алергијска реакција (доказана алергија на инхалаторне алергене са/без еозинофилије).
- б. *Тешка еозинофилна астма*: главни покретач инфламације су еозинофили (повишене вредности еозинофила уз/без доказане алергије на инхалаторне алергене).
- с. *Аспирином егзацербирана респираторна болест*: доминантна је еозинофилна инфламација која се погоршава при свакој употреби аспирина и НСАИЛ.

Највећи број пацијената са тешком астмом има фенотип Т2. Инфламацију карактеришу цитокини као што су IL-4, IL-5 и IL-13 који се могу ослободити током алергијске реакције и активације адаптивног имуног одговора (алергијска тешка астма) или као последица стимулације урођеног имуног система и активације урођених лимфоидних ћелија типа 2 (TLC2) (еозинофилна тешка астма). Еозинофилна тешка астма настаје као последица стимулације епителних ћелија вирусима, иритансима, аерозагађењем и другим неалергијским окидачима, који доводе до повећане продукције тимичног стромалног лимфопоетина (TSLP), IL-33 и IL-25. Независно од механизма настанка, астму Т2 карактерише повећана активација и регрутација еозинофила у дисајним путевима, што се у већини случајева манифестује и еозинофилијом у периферној крви. Еозинофилија у дисајним путевима је најчешће удружена и са повећањем азот монооксида (FeNO) у издахнутом ваздуху.

Биомаркери који указују на присуство инфламаторног фенотипа Т2:

(1) Еозинофили у периферној крви ≥ 150 ћелија μL и/или (2) $\geq 2\%$ еозинофила у индукованом спутуму (не мора бити праћена еозинофилијом у периферној крви), (3) FeNO ≥ 20 ppb, (4) доказана алергијска астма.

Код пацијената код којих иницијално није доказана инфламација типа Т2 потребно је поновити испитивање, и то највише три пута: у тренутку поновног погоршања астме или након укидања или максималног смањења дозе OCS-а.

Б. Тешка астма без типа 2 инфламације, „не-Т2” астма (Non-Т2 астма). Овај фенотип тешке астме нема специфичне биомаркере и дефинише се на основу одсуства инфламације Т2: (1) еозинофили у периферној крви < 150 ћелија μL и/или (2) $< 2\%$ еозинофила у индукованом спутуму, (3) FeNO < 20 ppb (не може се користити као самосталан биомаркер), (4) астма код које није доказана алергијска сензибилизација.

У случају да је могуће анализирати ћелије индукованог спутума, non-Т2 астма се може поделити на три основна инфламаторна ендотипа:

- а. неутрофилна тешка астма: $\geq 64\%$ неутрофила;
- б. мешовита тешка астма;
- с. пауцигранулоцитна тешка астма: $< 64\%$ неутрофила и $< 2\%$ еозинофила.

Non-Т2 астма се клинички карактерише одсуством одговора на кортикостероиде и чешће се среће код жена, гојазних, пушача, професионалне астме и хроничног бактеријског бронхитиса.

ОПТИМИЗАЦИЈА ТЕРАПИЈЕ ТЕШКЕ АСТМЕ

Оптимизација терапије се врши на основу инфламаторног фенотипа и склоности пацијената. Код пацијената претходно лечених средње високим дозама ICS/LABA потребно је размотрити увођење LAMA и/или LTRA и/или високих доза ICS/LABA (видети поглавље о збрињавању астме тешке за лечење од стране пулмолога/алерголога) уколико оваква терапија до тада није спроведена. Потребно је размотрити могућност увођења азитромицина. У случају лошег терапијског одговора, код пацијената се неконтролисаним астмом индикована је примена биолошке терапије

Препорука 7.9.

Азитромицин се може разматрати као додатна терапија тешке еозинофилне и неоеозинофилне астме код пацијената са високим стопом егзацербација који се лече средње високим или високим дозама ICS/LABA. Очекивани терапијски ефекат је редукција егзацербација (Б,2а)

Азитромицин има антибактеријско, антивирусно и антиинфламаторно дејство, што доводи до редукције продукције спутума и стимулације фагоцитозе. Примењује се у алтернативном начину дозирања, 500 мг сваки други дан у трајању од најмање шест месеци (ефекат терапије се не очекује у прва три месеца лечења). Пре започињања терапије неопходно је начинити културу спутума и испитивање на микобактерије због могућег развоја резистенције. Азитромицин може довести до продужења QT интервала на ЕКГ и дуготрајне дијареје.

БИОЛОШКА ТЕРАПИЈА ТЕШКЕ АСТМЕ

Препорука 7.10.

Примену биолошке терапије као додатне терапије тешке астме треба размотрити код пацијената који имају лоше контролисану болест (симптоми и егзацербације) упркос оптимизованој терапији високим дозама ICS/LABA (и других лекова за контролу астме), без или са OCS као терапијом одржавања и који испуњавају услове за примену биолошке терапије прописане од стране Агенције за лекове и медицинска средства Р. Србије (А, 1а).

У Србији је тренутно одобрена примена биолошких лекова за тешку астму за пацијенте код којих су исцрпљене све остале могућности лечења, према члану 9 Правилника о садржају и обиму права на здравствену заштиту из обавезног здравственог осигурања. У тренутку писања овог водича регистрована су четири биолошка лека за лечење тешке астме, а њихови називи и механизми дејства дати су у Табели 7.4. Европска агенција за лекове (ЕМА) одобрила је примену два додатна биолошка лека, mepolizumab и dupilumab, који за сада нису доступни у Србији и неће бити приказани у овом водичу.

Табела 7.4. Механизми дејства биолошких лекова за тешку астму тренутно одобрених у Србији

Име лека – INN, заштићени назив и носилац дозволе	Механизам дејства
Omalizumab* (XOLAIR®) NovartisPharma	IgG1 капа хуманизовано моноклонско антитело Везује се за слободни IgE и инхибише везивање IgE за високо и ниско афинитетне рецепторе (FcεRI и CD23) на мастоцитима, базофилима и дендритичним ћелијама, смањује њихову експресију, смањује ослобађање цитокина и медијатора алергијског одговора као и IgE посредовану презентацију Th-2 ћелија. Доводи и до повећане продукције IFN-α чиме редукује и егзацербације изазване вирусима.
Benralizumab* (FASENRA®) AstraZeneca	IgG1 капа хуманизовано моноклонско антитело Везује се за α субјединицу рецептора за IL-5 (IL-5α) на еозинофилима чиме се спречава трансдукција сигнала. Афуколизирани Fc регион бенрализумаба привлачи ћелије убице (NK cell) и доводи до развоја ћелијске цитотоксичности зависне од антитела која узрокује готово тренутну апоптозу еозинофила уз редукцију броја базофила.
Reslizumab* (CINQAIR®) Teva Pharmaceuticals	IgG4 капа хуманизовано моноклонско антитело Везује се за специфичне епитопе IL-5 и тиме спречава везивање IL-5 за α субјединицу рецептора за IL-5 (IL-5α), чиме се инхибише матурација, активација, пролиферација и регрутација еозинофила и смањује еозинофилна инфламација дисајних путева.
Tezepelumab (TEZSPIRE®) AstraZeneca	IgG2λ хуманизовано моноклонско антитело Циљано делује на тимични стромални лимфопоетин (TSLP) који се ослобађа из епителних ћелија дисајних путева и спречава његову интеракцију са хетеродимеричним рецептором за TSLP. Блокадом TSLP инхибише се активација Th2 лимфоцита, базофила и мастоцита који учествују у алергијској каскади, као и неалергијска еозинофилна инфламација инхибицијом урођених лимфоцита типа 2 (ILC2). Има утицаја и на структурне механизме који доводе до ремоделовања дисајних путева. Блокадом TSLP смањује се широк спектар цитокина повезаних са инфламацијом дисајних путева (еозинофили, IgE, FeNO, IL-5 и IL-13).

* Детаљне информације преузете са интернет странице Агенције за лекове и медицинска средства <https://www.alims.gov.rs/>.

Напомена: IgG: имуноглобулин G; IL: интерлеукин; Th: помоћнички T лимфоцити; IgE: имуноглобулин E; IFN-α: интерферон алфа; TSLP: тимични стромални лимфопоетин

ЕФИКАСНОСТ БИОЛОШКИХ ЛЕКОВА

Ефикасност биолошких лекова за тешку астму потврђена је многобројним рандомизованим студијама, као и студијама из реалног живота. До данас не постоје директне компаративне студије, а индиректне анализе приказују упоредиве резултате ефикасности за све биолошке лекове. У недавно објављеној метаанализи која је обухватила 48 рандомизованих клиничких студија одобрених биолошких лекова за тешку астму са 16.350 учесника приказана је збирна ефикасност свих до данас одобрених биолошких лекова. У тој анализи забележена је свеукупна редукација егзацербација за 44%, уз веће смањење у подгрупама које су имале високи број еозинофила у периферној крви (редукција од 66%) и повећане вредности FeNO (редукција од 67%). Ризик од хоспитализација због егзацербација астме смањен је за 60%. Tezerepelumab, једини одобрени биолошки лек за Т2 астму ниске инфламације (Non-T2 астма), показао је ефикасност у смањењу егзацербација за 33% код пацијената са еозинофилима <300 ћелија/ μL и за 30% код пацијената са FeNO<25 ppb. Свеукупно побољшање FEV1 је износило 110 мл, уз израженије повећање од 180-210 мл у подгрупама које су имале високи број еозинофила у периферној крви и повећан FeNO. Забележено је смањење дозе OCS-а за 68%, а вероватноћа потпуног прекида OCS-а је повећана за 63% (уз очувану контролу астме). Сви биолошки лекови довели су до значајног поправљања контроле симптома и квалитета живота, као и значајног смањења симптома болести удружених са астмом (коморбидитета). Значајно је истаћи да су сви биолошки лекови показали одличан профил безбедности, уз мањи број пријављених нежељених догађаја, озбиљних нуспојава, смрти и пнеумонија у односу на стандардну терапију тешке астме.

НАЧИН ПРИМЕНЕ И ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ БИОЛОШКИХ ЛЕКОВА

Критеријуме за примену биолошких лекова у Србији прописала је Агенције за лекове и медицинска средства (видети Табелу 7.5).

Табела 7.5. Критеријуми за примену биолошке терапије у Србији

Карактеристике	Анти IgE (omalizumab) ¹	Анти IL-5Rα (benralizumab) ¹ Анти IL-5 (reslizumab) ¹	Анти TSLP (Tezepelumab) ¹
Индикације	Додатна терапија за лечење неконтролисане тешке алергијске астме ²	Додатна терапија за лечење неконтролисане тешке еозинофилне астме	Додатна терапија за лечење неконтролисане тешке астме
Старосна група	Деца узраста ≥6 година, адолесценти и одрасли	Одрасли узраста ≥18 година	Одрасли и адолесценти узраста ≥12 година
Алергија	Доказана сензибилизација на целогодишње (перенијалне) алергене	Независно од присуства алергије	Независно од присуства алергије
Доминантни биомаркери	IgE 75-1500 IJ/ml	Еозинофили у периферној крви: ≥ 300 ћелија/μl или ≥ 150 ћелија/μl уз OCS као терапију одржавања	Независно од еозинофилије у периферној крви и вредности IgE
Егзацербације	≥ 2 егзацербације лечене OCS или ≥ 1 хоспитализација у претходних годину дана	≥ 2 егзацербације лечене OCS или ≥ 1 хоспитализација у претходних годину дана	≥ 2 егзацербације лечене OCS или ≥ 1 хоспитализација у претходних годину дана
Спирометрија	FEV1 < 80% (без бронходилататора)	Независно од вредности FEV1*	Независно од вредности FEV1*

¹ Детаљне информације преузете са интернет странице Агенције за лекове и медицинска средства, доступно на: <https://www.alims.gov.rs/>

² Лек је одобрен за примену код хроничног риносинуситиса са носним полипима узраста ≥18 година, као и за лечење хроничне спонтане уртикарије код адолесцената и одраслих (узраста ≥12 година).

* Вредности FEV1 проверити у важећим прописима Републичког фонда за здравствено осигурање.

Напомене: IL: интерлеукин; IL-5Rα: интерлеукин 5 рецептор алфа; IgE: имуноглобулин Е, OCS: орални кортикостероиди; TSLP: тимични стромални лимфопоетин.

Omalizumab: примењује се као субкутана инјекција у дози од 75-600 мг, на сваке две или четири недеље у зависности од нивоа укупног IgE и телесне масе, према таблицама за дозирање лека (видети сажетак лека). Максимална доза за једно инјекционо место је ≤150 мг. Није потребно кориговати дозу омализумаба према вредностима IgE након започињања терапије. Прерачунавање дозе је потребно начинити само у случају значајне промене телесне масе, када се корекција врши на основу почетних вредности IgE и актуелне телесне масе. Бољи терапијски ефекат се очекује код пацијената са иницијалним вредностима еозинофила ≥260 ћелија/μL, FeNO ≥20 ppb и пацијената са назалном полипозом и атопијским дерматитисом (нису укључујући критеријум за примену лека). Омализумаб се може примењивати током трудноће и дојења уз писмену сагласност пацијента. Докази о безбедности лека током трудноће су произишли из регистра трудница и дојиља у којима није доказан повећан ризик од развоја конгениталних малформација у односу на труднице са тешком астмом које нису лечене омализумабом. Најчешћа нежељена реакција је локална реакција на месту апликације лека. Анафилактичка реакција је забележена код 0,2% пацијената.

Benralizumab: примењује се као субкутана инјекција у дози од 30 мг на сваке четири недеље у прве три дозе, а потом на сваких осам недеља у терапији одржавања. Бољи ефекат се очекује код пацијената са вишом еозинофилијом, већим бројем егзацербација и назалном полипозом. Због готово потпуне деплеције еозинофила која настаје већ у прва 24 сата, смањење симптома се обично очекује у првих неколико дана. Најчешће нежељене реакције су главобоља, фарингитис и пирексија. Реакције преосетљивости се могу јавити код 3% пацијената (за детаљније информације видети сажетак лека).

Reslizumab: примењује се као интравенска инфузија у дози од 3 мг/кг ТМ на сваке четири недеље током 20-50 мин. Бољи ефекат се очекује код пацијената са вишом еозинофилијом (≥ 400 ћелија/ μL), већим бројем егзацербација и назалном полипозом. Најчешће нежељене реакције су бол у фаринксу и мијалгија. Анафилактичка реакција је забележена код 0,3% пацијената (за детаљније информације видети сажетак лека).

Tezepelumab: примењује се као субкутана инјекција у дози од 210 мг на сваке четири недеље. Ефикасан је код широке групе пацијената са тешком астмом, укључујући и пацијенте са неоеозинофилном астмом (пацијенти који раније нису имали ефикасну биолошку терапију). Бољи ефекат се очекује код пацијената са повећаним бројем еозинофила у периферној крви и високим вредностима азот монооксида у издахнутом ваздуху (FeNO), као и код пацијената са алергијском астмом, а мање је ефикасан код пацијената зависних од стероида. Најчешће нежељене реакције су бол у фаринксу, болови у зглобовима и бол на месту примене лека (за детаљније информације видети сажетак лека).

ИЗБОР ИНИЦИЈАЛНОГ БИОЛОШКОГ ЛЕКА КАО ДОДАТНОГ ЛЕКА ЗА КОНТРОЛУ АСТМЕ И ПРОЦЕНА ЕФИКАСНОСТИ ТЕРАПИЈЕ

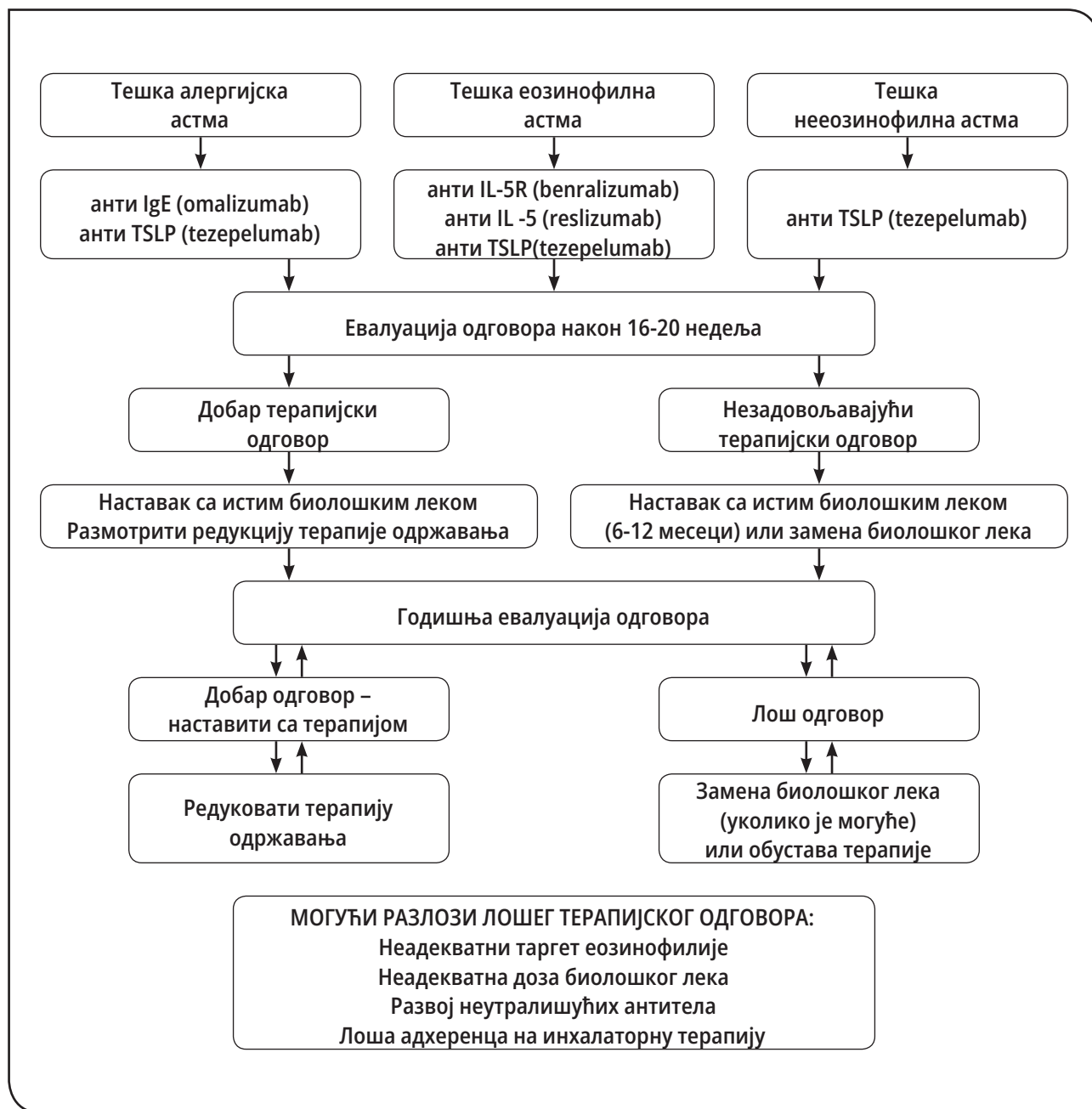
Избор иницијалне биолошке терапије зависи од ендотипа тешке астме (алергијски/еозинофилни/неоеозинофилни), присутних коморбидитета (атопијски дерматитис, назална полипоза), фреквенције дозирања, начина примене (субкутано/интравенски), потребе за праћењем, цене лека и преференце пацијената.

Постављање индикације за примену биолошке терапије, њено започињање и проверу ефикасности потребно је спроводити у Центрима за тешку астму, док је терапију одржавања потребно примењивати на нивоу секундарне здравствене заштите од стране надлежног пулмолога или алерголога.

Пре започињања биолошке терапије, код пацијената са еозинофилијом у периферној крви ≥ 300 ћелија/ μL препоручује се серолошки тест на *Strongyloides* као и испитивање столице на цревне паразите. У случају изражене еозинофилије (≥ 1500 ћелија/ μL) потребно је размотрити друге узроке еозинофилије, у првом реду еозинофилну грануломатозу са полиангитисом (EGPA).

Биолошки лекови се увек примењују као додатни лекови уз постојећу стандардну терапију астме. Редукција стандардне терапије се процењује након постизања контроле болести. Алгоритам избора иницијалне биолошке терапије, праћење и замена биолошког лека су приказани у Схеми 7.5. Замена биолошког лека је потребна код незадовољавајућег клиничког одговора, према критеријумима за примену биолошких лекова у Србији (видети Табелу 7.5).

Схема 7.5: Алгоритам избора иницијалног биолошког лека за тешку астму и поступци током његове примене



Напомена: IL-5R: рецептор за интерлеукин 5; IL-5: интерлеукин 5; IgE: имуноглобулин E; TSLP: тимични стромални лимфопоетин.

Приликом сваке апликације биолошког лека пожељно је пратити астму на основу параметара датих у Табели 7.6.

Табела 7.6. Параметри које је потребно пратити током сваке примене биолошке терапије за тешку астму

1. Тежина и број егзацербација након започињања биолошке терапије
2. Доза и фреквенција примењених кортикостероида
3. Скорови за контролу симптома и квалитета живота (ACT, ACQ6, AQOL)
4. Инхалаторна и друга терапија астме
5. Нежељене реакције на лекове
6. Контрола коморбидитета и евентуалне измене терапије

Напомена: ACT: тест за контролу астме; ACQ: упитник за контролу астме (без FEV1); AQOL: упитник за квалитет живота у астми

Иако нема јасно дефинисаних критеријума за добар одговор на биолошку терапију, приликом процене је потребно размотрити присуство егзацербација, контролу симптома, плућну функцију, нежељене ефекте лечења, интензитет лечења стандардним лековима за контролу астме (укључујући и оралне кортикостероиде), као и задовољство пацијената.

Ефикасност терапије је потребно процењивати према тачно дефинисаним интервалима, и то: а) иницијална процена након 16-20 недеља; б) по завршетку прве године терапије; и ц) једном годишње током трајања терапије. Процену врши Конзилијум за тешку астму (Центри за тешку астму) на основу писмене медицинске документације и евиденције параметара праћених током примене лека (видети Табелу 7.6.) Уколико је потребно, ефикасност се може процењивати и ван ових термина према упуту надлежног специјалисте. Процена се врши у односу на иницијалне вредности (пре започињања терапије) праћених параметара (видети Табелу 7.7).

Табела 7.7. Параметри на основу којих се процењује ефикасност биолошке терапије за тешку астму

1. Редукција симптома: минимално побољшање ACT за ≥ 3 бода/ACQ6 $\geq 0,5$ бодова
2. Редукција егзацербација астме: минимална редукција од $\geq 50\%$
3. Редукција примене OCS: минимална редукција за $\geq 50\%$ или обустава терапије
4. Побољшање квалитета живота: минимално побољшање AQOL за $\geq 0,5$ бодова
5. Присуство нежељених реакција на лекове
6. Плућна функција

Напомена: ACT: тест за контролу астме; ACQ6: астма контролни тест (без FEV1); AQOL: квалитет живота у астми; OCS: орални кортикостероиди

У односу на постигнуте ефекте лечења, одговор на биолошку терапију може бити:

- (а) **Добар одговор** карактеришу знатно смањење/потпуно одсуство симптома (ACT >20 , ACQ6 $\leq 1,5$), одсуство егзацербација, добра толеранција физичког напора, добар квалитет живота и обустава OCS-а. Посебну подгрупу чине пацијенти са такозваним „**супер одговором**“, код којих је поред обуставе OCS-а и постигнуте контроле астме дошло и до нормализације налаза плућне функције и потпуне контроле коморбидитета. Код ових пацијената се лечење биолошким леком спроводи у трајању од најмање пет година, а потом се може разматрати прекид терапије. Прекид терапије може довести до поновне појаве симптома и егзацербација.

- (b) *Делимичан одговор* говори у прилог побољшања, али уз присутне резидуе болести у смислу смањења броја егзацербација (али не и њеног потпуног одсуства) и/или делимичне контроле симптома (ACT <20, ACQ6 >1,5) и повремених одустајања од физичких активности и/или редукције, али не и потпуне обуставе OCS-а. Потребно је размотрити потенцијалне узроке делимичног одговора. Уколико постоји алтернатива биолошка терапија, може се размотрити обуставе постојеће терапије и њена замена одговарајућим биолошким леком. Уколико не постоји могућност замене биолошког лека, саветује се наставак терапије до термина следеће евалуације.
- (c) *Лош одговор* се јавља код малог броја пацијената и карактерише га лоша контрола астме (симптома и егзацербација) која се не разликује битније од контроле пре почетка лечења. Код ове групе пацијената индикована је обустава постојеће терапије и њена замена другим одговарајућим биолошким леком. Уколико пацијент нема добар одговор ни на један од доступних биолошких лекова, потребно је прекинути биолошку терапију. Неопходно је поново ревидирати све факторе ризика који могу утицати на појаву симптома, егзацербација и лошег квалитета живота, диференцијалну дијагнозу астме, адхеренцу на терапију, технику примене инхалера, коморбидитете, интеракције лекова, нежељене догађаје као и ментални статус пацијената. Потребно је и поновно размотрити могућност увођења азитромицина и, евентуално, континуиране примене оралних кортикостероида (као последње терапијске опције).

Препорука 7.11.

Континуирана примена ниских доза OCS-а се не препоручују за лечење тешке астме због озбиљних дугорочних нежељених ефеката (А, 1а). OCS се може разматрати само као последња терапијска опција, када биолошка терапија није била ефикасна и када су исцрпљени сви други модалитети лечења (Д,5).

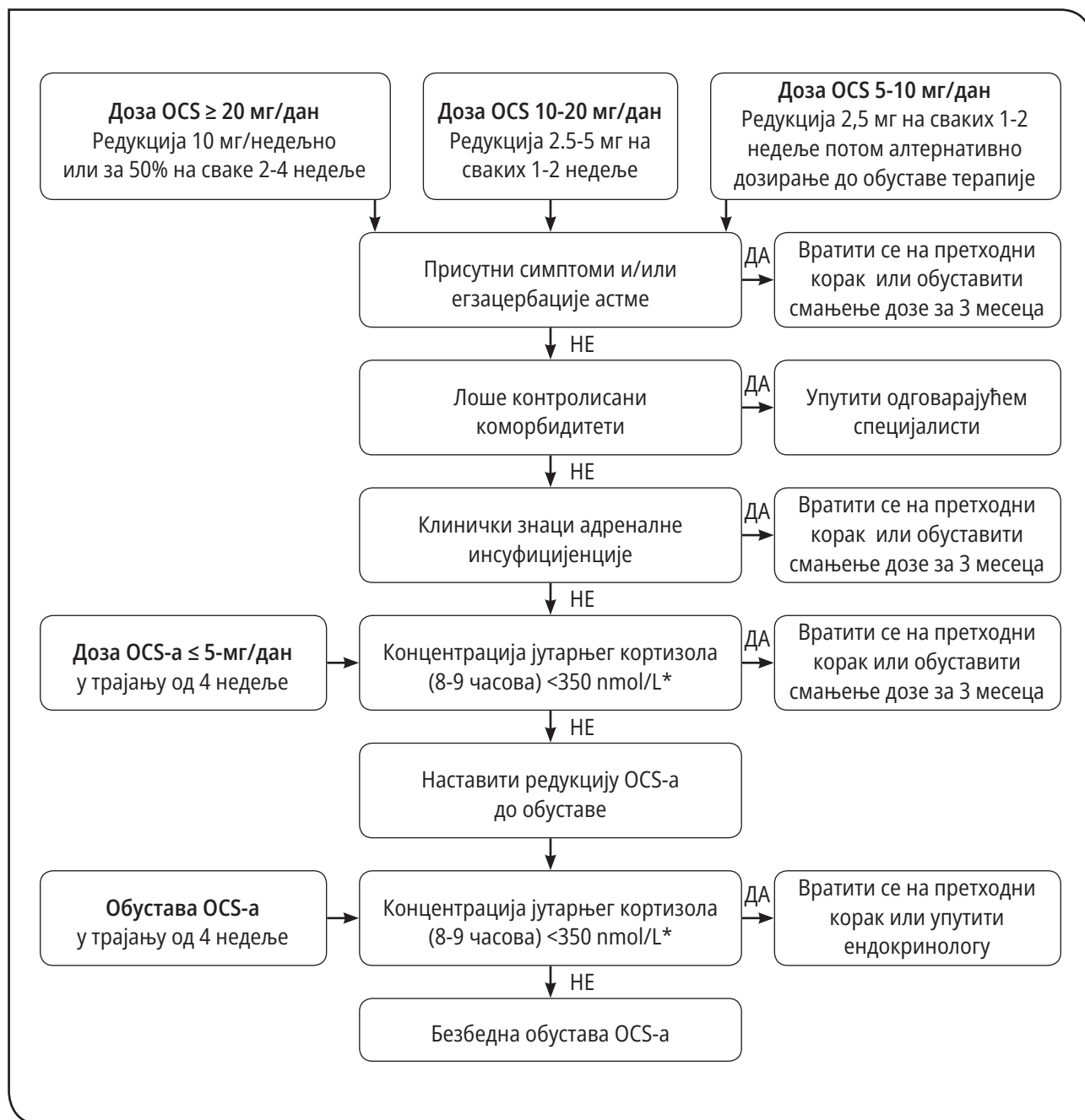
Континуирана примена OCS-а се може разматрати само код пацијената са коригованим факторима ризика који упркос терапији имају лошу контролу болести и то у случају лошег терапијског одговора на биолошке лекове. OCS је потребно примењивати у најнижој могућој дози (ако је могуће $\leq 7,5$ мг/дан), препоручено у алтернативном начину дозирања (сваки други дан) уз спровођење стратегија за смањење нежељених ефеката. Примена OCS-а се оправдава могућом интермитентном еозинофилијом која може настати услед дејства спољних чинилаца као што су присуство алергена и сезонске и климатске промене, или због промена у микробиому плућа. Потребно је поново испитати све факторе које могу довести до лоше контроле болести, нарочито хроничну бактеријску инфекцију дисајних путева, професионалну астму, пушење и присуство коморбидитета.

РЕДУКЦИЈА И ОБУСТАВА ОРАЛНИХ КОРТИКОСТЕРОИДА И ТЕРАПИЈЕ ОДРЖАВАЊА

Препорука 7.12.

Код пацијената који су постигли добар одговор на биолошку терапију потребно је размотрити могућност редукције стандардне терапије за контролу астме. Редукција терапије одржавања мора бити постепена и начињена по приоритету, уз првенствену редукцију лекова са потенцијално највише нежељених ефеката (OCS и високе дозе ICS) и у односу на фенотипске карактеристике астме и преференце пацијента (Б, 3а).

Схема 7.6: Алгоритам за редуkcију дозе и обуставу примене OCS-а



Напомена: OCS: орални кортикостероид.

Редуkcија оралних кортикостероида: смањење дозе и обустава OCS-а представља приоритет у редуkcији терапије одржавања. Приликом редуkcије дозе потребно је пратити симптоме и егзацербације астме, као и појаву симптома адrenalне инсуфицијенције (видети Схему 7.5). Неопходно је едуковати пацијенте и породицу о могућој потреби за повећањем дозе кортикостероида током инфекција, повреда или операција. Када се достигне доза од 5 мг преднизона/дан, након четири недеље потребно је проверити јутарњу концентрацију серумског кортизола (између 8-9 часова) и то 24 сата након последње дозе OCS-а и 12 сати након последње дозе ICS-а (непосредно пре теста неопходно је мировање у трајању од 30 мин). Концентрација јутарњег серумског кортизола се поново контролише четири недеље након потпуне обуставе OCS-а. У случају снижених вредности кортизола вратити се на претходну дозу или пацијенте упутити ендокринологу.

Препорука 7.13.

Редукција на ниске дозе ICS/LABA могућа је тек након постизања потпуне контроле симптома и егзацербација астме у периоду од најмање три месеца. Потпуна обустава ICS-а се не препоручује (Б, 3Б).

Пролонгирано давање високих доза ICS-а показује дозно зависни повећан ризик од нежељених догађаја изазваних лековима. Код пацијената код којих је примена биолошког лека довела до успостављања контроле болести потребно је размотрити редукцију дозе одржавања ICS-а. Доза ICS-а се мора редуктовати постепено, уз мониторинг контроле астме. Иако постоје докази из једне рандомизоване студије да је код пацијената са такозваним „супер одговором“ могуће максимално смањење терапије на ICS-формотерол по потреби, у овом тренутку не постоји довољно аргумената за примену ове стратегије. Редовна примена ниских доза ICS-а са/без LABA обезбеђује дугорочно сигуран третман уз смањење ризика од тешких егзацербација и препоручује се код свих пацијената.

КЛИНИЧКА РЕМИСИЈА ТЕШКЕ АСТМЕ

Све до 2023, смерницама за астму је промовисан концепт контроле као основног циља у лечењу астме, при чему је препоручивано постепено додавање лекова све док се не постигне најбоља могућа контрола болести. Инхалацијски кортикостероиди и други стандардни лекови против астме нису се показали ефикасним за модификацију тока и патофизиологије болести, због чега фенотипизација пацијената није била обавезна. Иако је добро познато да се код око 20% пацијената са астмом симптоми болести могу потпуно повући (у краћем или дужем временском периоду), доводећи до спонтане ремисије астме, прави узроци ове ремисије нису познати, као ни основи патофизиолошки механизми који до ње доводе. Осим тога, поновна појава симптома може настати неочекивано и довести до развоја тешких, па чак и животну угрожавајућих погоршања.

Најновији биолошки лекови за тешку астму потпуно су променили парадигму лечења астме. Ови лекови су показали не само велику ефикасност у купирању клиничких манифестација болести (симптоми и егзацербације), већ су истовремено показали ефикасност у модификацији инфламаторних путева астме. Осим тога, биолошки лекови су испољили изузетно висок профил безбедности, а њихова снага се испољава и у потенцијалној колатералној ефикасности, односно контроли придружених болести. Биолошки лекови су данас познати под кровним називом „лекови против астме којима се модификује болест“ (*Disease-Modifying Antiasthmatic Drugs, DMAADs*). Стога се у многим европским смерницама, укључујући и важеће смернице GINA, најављује нови, општи циљ лечења астме, а то је постизање клиничке ремисије болести (ремисија болести уз терапију).

Иако још увек не постоји опште прихваћена сагласност око дефиниције, тренутно се све смернице слажу да клиничка ремисија подразумева најмање одсуство симптома болести, одсуство егзацербација, стабилизацију или нормализацију плућне функције и престанак коришћења OCS-а у одређеном временском периоду (обично у трајању од једне године). Према досадашњим истраживањима, клиничка ремисија тешке астме се постиже код око 20% пацијената са тешком астмом и чешћа је код пацијената који претходно нису лечени континуираном применом OCS-а, са бољим иницијалним налазима плућне функције, мањим бројем егзацербација у претходној години и мање придружених болести. Јасно је стога да су прецизна фенотипизација (укључујући мерење биомаркера) и правовремено започињање биолошке терапије (пре настанка трајних промена које воде ка мултиморбидитету), суштински предуслови за постизање клиничке ремисије код сваког појединачног пацијента.

Литература:

1. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(4): 896-902.
2. Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel HK. 'I have lost in every facet of my life': The hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J* 2017; 50(3).
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, 2024. Доступно на: <https://ginasthma.org>.
4. 2023 GINA Difficult to treat & Severe asthma guide: Diagnosis and management of difficult-to-treat & Severe asthma. Доступно на: <https://ginasthma.org/severeasthma/>.
5. Rönnebjerg L, Axelsson M, Kankaanranta H, Backman H, Rådinger M, Lundbäck B, Ekerljung L. Severe Asthma in a General Population Study: Prevalence and Clinical Characteristics. *J Asthma Allergy* 2021; 14: 1105-1115.
6. Settupane RA, Kreindler JL, Chung Y, Tkacz J. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123(6): 564-572. e3.
7. Timothy S.C. Hinks, Stewart J. Levine, Guy G. Brusselle. Treatment options in type-2 low asthma. *Eur Respir J* 2021, 57 (1) 2000528.
8. Chung LP, Upham JW, Bardin PG, Hew M. Rational oral corticosteroid use in adult severe asthma: A narrative review. *Respirology* 2020; 25(2): 161-172.
9. Kyriakopoulos C, Gogali A, Markozannes G, Kostikas K. Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial. *Europ Respir Rev* 2024; 33(172): 230238.
10. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157–171.
11. Chen W, Tran TN, Sadatsafavi M, et al. Impact of initiating biologics in patients with severe asthma on long-term oral corticosteroids or frequent rescue steroids (GLITTER): data from the international severe asthma registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(9):2732–2747.
12. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, et al. Real world biologic use and switch patterns in severe asthma: data from the international severe asthma registry and the US CHRONICLE Study. *J Asthma Allergy*. 2022;15:63–78.
13. Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, Matsunaga K. Biologics for severe asthma: the real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int*. 2023;72(1):11–23.
14. Shakuntulla F, Chiarella SE. Safety of Biologics for Atopic Diseases During Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022 ;10(12): 3149-3155.
15. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, Bourdin A; Oral Corticosteroids Tapering Delphi Expert Panel. Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma. A Delphi Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(7): 871-881.
16. Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, Kent BD, Shavit A, Hiljemark L, Olinger L, Cohen D, Menzies-Gow A, Korn S; SHAMAL Investigators. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet*. 2024;403(10423):271-281.
17. Lommatzsch M. Remission in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2024; 30(3):325-329.

АСТМА У ПЕДИЈАТРИЈСКОМ И АДОЛЕСЦЕНТНОМ УЗРАСТУ

Астма је најчешћа хронична болест у детињству. До значајног пораста њене преваленције код деце дошло је у последње две деценије прошлог века (на 8,7%), почетком 2000-тих забележен је плато, а у последњим годинама се у већини земаља развијеног света виђа благи пад учесталости астме међу децом (на 7,5%). Пре почетка пубертета астма је чешћа код дечака него код девојчица (9,2% према 7,4%), а тај тренд се преокреће у адолесценцији.

АНАМНЕЗА

Узимање анамнезе за дете код кога се сумња на астму треба да буде усмерено на постојање симптома, њихов типични образац јављања, стања и факторе предиспозиције (атопије, на пример) и познате факторе ризика. Додатна анамнеза код детета код кога је већ постављена дијагноза астме треба да обухвати податке о претходној и тренутној терапији (за контролу и олакшање симптома), изложености покретачима сметњи, учешћу физичким активностима и постигнућу у школи.

Препорука 8.1.

Скоро сва деца са астмом имају повремену појаву кашља, шкрипања у грудима или симптоме покренуте физичким напором, али само четвртина са овим симптомима заиста има астму. Добијање података о епизодичној природи ових симптома побољшава прецизност у постављању дијагнозе астме (Б, 2а).

Комбинација знакова и симптома од веће је помоћи у постављању дијагнозе астме код деце него изоловани симптоми. Астму има две трећине деце код којих се удружено јављају кашаљ, шкрипање у грудима, отежано дисање и напором провоцирани симптоми. Вероватноћа астме је мала код деце која немају бар неки од ових симптома и знакова.

Симптоми. Око 80% деце са астмом испољи симптоме пре пете године живота, али дијагноза често не буде постављена, нарочито код мале деце. Кашаљ и шкрипање у грудима („визинг“) су најчешћи симптоми дечје астме. Гушење, притисак или бол у грудном кошу се такође могу јавити као знаци дечје астме. Лоше постигнуће у школи и замор указују на недостатак спавања због ноћних сметњи.

Кашаљ. Постојање ноћног кашља, кашља који се јавља у одређеној сезони и кашља присутног у одговору на излагање детета хладном ваздуху, физичком напрезању, смеху, плачу или експозицији алергенима, као и кашаљ који траје дуже од три недеље, треба да побуде сумњу на астму. Иако се визинг сматра главним обележјем астме, кашаљ је често једини симптом којим се дечја астма испољава. Најчешћи узрок хроничног кашља (који траје дуже од 3-4 недеље) код деце старије од три године је астма, чак и када кашаљ није праћен визингом. Кашаљ је углавном сув, израженији током ноћи, понекад праћен искашљавањем бистрог или беличастог испљувка (у коме се могу наћи еозинофили) и повољно реагује на примену терапије за астму.

Визинг (свирање, шкрипање у грудима) је високотонски, „музикални“ звук који настаје при протоку ваздуха кроз сужене интратораксне дисајне путеве током експиријума. Визинг у астми је углавном полифони и настаје због хетерогено дистрибуираних (и већих и мањих) захваћених дисајних путева. У тешким бронхоопструкцијама, визинг се може чути у обе фазе дисања. За разлику од астме, малација централних дисајних путева (трахео- или бронхомалација) производи перзистентни (а не епизодични, као код астме) монофони, груби визинг који се после примене бронходилататора погоршава, а опструкција горњих дисајних путева даје монофони инспиријумски звук (стридор) који се у астми код деце може чути само у тежим егзацерабацијама. У Табели 8.1 приказани су узроци визинга код деце.

Визинг има бољу прогнозу ако се јави раније. Највећи број деце код које се визинг јавио пре друге године биће без симптома до средине детињства. Удружено постојање атопије у личној и породичној анамнези је фактор ризика за појаву визинга и касније у детињству без обзира на доба појаве визинга.

Табела 8.1. Узроци визинга код деце

Акутни	Структурне абнормалности	Функционални поремећаји
Астма	Трахео- и бронхомалација	Астма
Бронхиолитис	Васкуларна компресија (ринг)	Гастроезофагусни рефлукс
Ларинготрахеобронхитис	Стеноза трахеје	Понављане аспирације
Атипичне инфекције (<i>Mycoplasma pn.</i>)	Цистичне лезије/масе	Цистична фиброза
Бактеријски трахеитис	Тумори/лимфаденопатија	Имунодефицијенција
Аспирација страног тела	Кардиомегалија	Примарна цилијарна дискинезија
Страно тело езофагуса		Бронхопулмонална дисплазија
		Непрепознато страно тело дисајних путева или езофагуса
		Бронхиолитис облитеранс
		Плућни едем
		Индубилна опструкција ларинкса (дисфункција гласница)
		Интерстицијумска болест плућа

Сезонски симптоми. Симптоми који се погоршавају у сезони полинације су карактеристични за атопијску астму. Деца преосетљива на гриње и гљиве имају веће сметње током влажне сезоне, ако су изложена кућном загађењу или живе на влажном терену. Манифестације других алергијских болести, и то ринитиса, конјунктивитиса или екцема могу да прате сезонско погоршање астме.

Образац појаве симптома. Симптоми астме код деце се јављају у следећим обрасцима: 1) повремена погоршања код детета које је претходно било без симптома; 2) хронични симптоми са погоршањима која те симптоме наглашавају; и 3) јутарња погоршања која се јављају у раним сатима и праћена су побољшањем током дана.

ПРЕЦИПИТИРАЈУЋИ ЧИНИОЦИ

Инфекције дисајних путева. Вирусне инфекције горњих дисајних путева најзначајнији су покретачи погоршања астме код деце. Респираторни синцитијумски вирус, риновируси и вирус инфлуенце код млађе деце, као и риновируси код старије деце, најчешћи су изазивачи визинга. Хронични синуситис (који је често бактеријски) и респираторне инфекције изазване микоплазмом пнеумоније и хламидијом пнеумоније такође могу да покрену погоршање астме код деце.

Физички напор. Бронхоконстрикција изазвана физичким напрезањем може да буде једина манифестација астме код деце, а постоји код 90% деце са астмом. Симптоми које покреће напор обично се јављају неколико минута после почетка, а нестају за око 30-60 минута по завршетку физичког напрезања. Највећи пад функције плућа настаје 5-10 минута после престанка напора. Неке врсте напора (пливање) мање провоцирају погоршања астме од других (трчање). Децу са астмом не треба усмеравати на неки посебан спорт, јер она могу да учествују у свим спортовима на свим нивоима (укључујући и олимпијски) ако је њихова астма добро контролисана. Бронхоконстрикција изазвана физичким напрезањем која се лоше контролише знак је недовољне контроле астме.

Временски услови. Хладан ваздух, топао, влажан ваздух, промене у барометарском притиску; киша, грмљавина или ветар могу да буду покретачи погоршања астме код неких болесника.

Дувански дим. Пасивно излагање дуванском диму је најчешћи спољашњи фактор ризика за развој и погоршање астме код деце.

Алергени. Кућни и алергени из спољашње средине су важни покретачи дечје астме код 80% деце са астмом и алергијом, а нарочито код деце старије од три године.

Излагање иритансима. Симптоми астме код деце могу да се испоље и после излагања инхалираним иритансима, и то азот диоксиду (из штедњака на гас), честицама које настају сагоревањем дрвета и пелета, диму из електронских цигарета, пропелантима из спрејева за чишћење, парфема, лака за косу, боја и дезодоранса за собни ваздух, као и производима за чишћење који имају јак мирис.

Стрес. Различити облици стреса могу да покрену погоршања астме код деце, иако и сама астма може проузроковати стрес. Симптоме астме не треба повезивати са стресом док остали фактори за погоршање нису искључени.

Допунска анамнеза. Ови подаци код деце код које се сумња на астму обухватају личну и породичну анамнезу о астми или другим атопијским болестима (алергијски ринитис, атопијски дерматитис и алергија на храну), податке о окружењу, претходним болестима, дотадашњој терапији, похађању школе и психосоцијалним факторима.

Анамнеза о алергијама. Алергијске болести код деце су удружене са настанком астме. Код 80% деце са атопијским дерматитисом касније у детињству долази до развоја астме или алергијског ринитиса, а астму има 30% деце са алергијом на храну, што је троструко више у поређењу са контролном популацијом. Алергија на храну је и фактор ризика за каснију појаву тешких напада.

Породична анамнеза. Деца чији један родитељ има астму су у 2,6 пута већем ризику, а она деца чија оба родитеља имају астму су у 5,2 пута већем ризику да и сама имају астму.

Окружење. Важно је проценити могуће факторе средине који утичу на појаву и погоршања астме код деце. Стратегија избегавања покретача астме из спољашње средине једна од је есенцијалних у збрињавању деце са овом болешћу.

Анамнеза о претходним болестима и поремећајима. Пажљиво узети подаци о перинаталном периоду, раним плућним инфекцијама, придруженим или системским симптомима (ненапредовање, фебрилност, застој у расту и развоју, понављане инфекције) могу да укажу на друге дијагнозе (бронхопулмоналну дисплазију, цистичну фиброзу, примарну цилијарну дискинезију или примарне имунодефицијенције). Допунским узимањем анамнезе се могу открити и коморбидитети као што су опструкцијска апнеја у спавању, гастроезофагусни рефлукс или хронични синуситис.

Примењени лекови. Преглед и анализа терапије коју дете тренутно узима или је раније узимало може да пружи информацију о прихватању и редовности примене (адхеренци) лекова, ефективности лечења, исправности дијагнозе, уређајима за примену лекова и контроли астме. Терапијски одговор на краткоделујуће бронходилататоре (салбутамол) који се испољава смањењем респираторне фреквенције и ретракцијом грудног коша, бољим уласком ваздуха у плућа и смањењем кашља или визинга може да помогне код постављања дијагнозе астме, поготово код деце код које се не може извести спирометрија.

Уобичајени разлози за лош одговор на лекове за астму су: **1) лоша адхеренца** (мера у којој понашање пацијента – узимање лекова, придржавање савета о дијети или променама животног стила – одговара препорукама датим од стране здравствених радника); **2) неисправна техника узимања лека**; **3) недовољна доза или интервал дозирања**; **4) незбринуте коморбидитети** (хронични синуситис, гастроезофагусни рефлукс, дисфункција гласница); **5) психосоцијални фактори** (који онемогућавају узимање терапије) и **6) неадекватно лечење** (антитусицима, антибиотицима или алтернативним лековима).

ДИЈАГНОЗА

Анамнеза о повремено присутним или хроничним симптомима карактеристичним за астму и постојање визинга у аускултацијском налазу (постоји удружено са симптомима и нема га када се симптоми повуку) указују на дијагнозу астме. За постављање дијагнозе астме код деце потребно је упоредити резултате дијагностичких тестова плућне функције (спирометрије) урађених у тренутку када дете нема симптоме са онима урађеним у периоду када се симптоми јаве да би се утврдила њихова променљивост током времена.

Препорука 8.2.

Потврда дијагнозе астме код деце се заснива и на основу постојања позитивне анамнезе о присутним симптомима и три кључна додатна елемента: 1) постојању варијабилне експираторне бронхоопструкције коју, кад год је могуће, треба доказати спирометријом; 2) документоване реверзибилне бронхоопструкције и 3) искључењу алтернативних дијагноза (Б, Зб).

Спирометрија. Спирометрију треба урадити код све деце узраста од пет година и старије код које се сумња на астму. Код њих је потребно проценити реверзибилност бронхоопструкције мерењем FEV1 пре и после инхалације бронходилататора. Пораст FEV1 после удисања бронходилататора за >10% потврђује постојање реверзибилне бронхоопструкције. Ова дефиниција позитивног бронходилатационог одговора (БДО) утврђена је за одрасле, а за децу се пораст FEV1 од ≥8% сматра бољом дефиницијом БДО.

Препорука 8.3.

Спирометрија са бронходилатационим тестом је пожељни почетни тест за испитивање могућности постојања астме код деце довољног узраста да изведу поуздан маневар мерења. Нормална спирометрија код деце без симптома не искључује дијагнозу астме (Д, 5). Стално смањење основних параметара функције плућа и повећана реактивност дисајних путева у детињству удружени су са астмом у одраслом узрасту (Б, 3б).

Важно је утврдити основне вредности плућне функције (спирометријом) које ће служити да се утврди одговор на почетну терапију и да се искључе алтернативне дијагнозе. Налаз „опструктивне“ спирометрије са позитивним бронходилатационим тестом повећава могућност дијагнозе астме.

Препорука 8.4.

Бронхопровокациони тестови (6-минутно трчање са достизањем 80-90% максималне срчане фреквенције или метахолински тест) саветују се ако постоји клиничка сумња на астму, резултати спирометријског испитивања су нормални а БДО негативан. Бронхопровокациони тест код деце се сматра позитивним кад FEV1 опадне за $\geq 10\%$ (Д, 5).

Деца млађа од 5 година. Код деце млађе од пет година дијагноза се поставља слично као и код старије деце (на основу понављаних епизода реверзибилне бронхоопструкције), изузев што се код сасвим мале деце спирометрија не може извести. Терапијски покушај давања лекова за астму може да буде користан да се дијагноза утврди. Смањење симптома и знакова астме у првих 30 минута после примене краткodelујућих бронходилататора (салбутамола) помаже у постављању дијагнозе. Импулсна осцилометрија (IOS) је алтернатива спирометрији код мале деце, јер захтева само пасивну сарадњу.

Термини – астма, болест реактивних дисајних путева, бронхитис са визингом, постинфекцијска бронхална хиперреактивност се и даље користе да опишу поремећај који се јавља код мале деце са рецидивним визингом. Овај жаргон се односи на децу са визингом и бољом прогнозом него што је има „астма“, која је по дефиницији хронични поремећај. Термин бронхитис са визингом се примењује код одојчади без атопије са рецидивима визинга који су покренути вирусним инфекцијама и који нестаје до пете године живота. Астма, с друге стране, подразумева хронично стање, често удружено са атопијом, покрећу је бројни покретачи осим вирусних инфекција и има лошије изгледе да се спонтано повуче.

Препорука 8.5.

Позитивне кожне пробе, еозинофилија у крви $\geq 4\%$ и повишени нивои алерген-специфичног имуноглобулина Е (sIgE) на честе аероалергене повећавају вероватноћу за дијагнозу астме код школске деце. Неатопијски визинг је чест као и атопијски визинг код школске деце (Б, 2а).

Алерголошко тестирање се изводи или кожним убодним (прик) тестом или одређивањем нивоа специфичног IgE на алергене ин витро. Не треба га изводити у циљу постављања дијагнозе астме, него тек када је клиничка дијагноза постављена, у циљу дефинисања стратегија за избегавање излагања алергенима. Тестирање на нутритивне алергене код деце са астмом није корисно осим ако не постоји јасна анамнеза о гастроинтестиналним тегобама, погоршању екцема, уртикарији, гушењу, кашљу, промуклости или нападу астме који су удружени са узимањем одређене врсте хране.

Снимак плућа треба урадити онда када изостане ефекат иницијалне терапије. Код ове деце радиографија плућа може да укаже на друге узроке визинга (васкуларни ринг, страном тело дисајних путева, хроничну аспирацију, цистичну фиброзу или да открије налазе који се виђају у астми (хиперинфлацију, импакцију мукуса са ателектазама).

Азот моноксид у издахнутом ваздуху. Мерење фракције издахнутог азот монооксида (FeNO) се користи као допунско испитивање и може да помогне постављању дијагнозе астме, њеној карактеризацији (еозинофилна или неоеозинофилна), избору и прилагођавању терапије, као и праћењу адхеренце у узимању лекова. Вредности FeNO веће од 35 ppb код деце указују на еозинофилно запаљење дисајних путева.

Знојни тест и контрастна езофагографија се користе када постоји сумња да цистична фиброза и дисфункција гутања са аспирацијом имитирају или погоршавају астму.

ЛЕЧЕЊЕ АСТМЕ КОД ДЕЦЕ

Увођење терапије и праћење постигнуте контроле

Почетак лечења астме код деце је засновано на њеној тежини, а код оних код којих је терапија већ почела, на процени контроле симптома астме.

Дефиниција тежине. Процена тежине астме код деце се чини на основу тренутно испољених сметњи и будућег ризика који се може процењивати уз помоћ тзв. „предиктивног индекса астме“ (АПИ), приказаног у Табели 8.2. Тежина се одређује према најтеже испољеној од свих посматраних категорија за процену. На пример, ако неке од категорија одговарају благој, а неке умерено тешкој, таква астма се категоризује као умерено тешка. На основу тежине астме не може се предвидети тежина егзацербација, јер и деца са благом астмом могу да имају тешке егзацербације.

Табела 8.2. Предиктивни индекс астме

Критеријуми предиктивног индекса астме (АПИ)		
Примарни	≥3 реверзибилне бронхоопструкције у прве три године живота	
Секундарни	Бар 1 велики или	Бар 2 мала
	Астма код родитеља	Визинг неповезан са прехладом
	Атопијски дерматитис	≥4% Ео у циркулацији
		Алергијски ринитис

Степенасти приступ у лечењу астме се разликује код деце узраста ≤ 5 година и деце 6-11 година. Оба приступа лечењу приказана су у Табелама 8.3. и 8.4.

Табела 8.3. Степенести приступ у лечењу астме код деце узраста ≤ 5 година

Симптоми астме	Терапија (сви кораци који обухватају SABA према потреби)
Ретка појава епизода визинга у току вирусних инфекција, а мало или нимало симптома између епизода	<p>Корак 1</p> <p>Први избор:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SABA према потреби <p>Други избор:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Краткотрајна (не дужа од 5-7 дана) терапија ICS уз SABA према потреби
Симптоми астме који захтевају примену: -SABA више од два дана у току недеље у једном месецу или -≥3 погоршања током једне године или -Потреба за применом SABA чешће од сваких 6-8 недеља	<p>Корак 2</p> <p>Први избор:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ниска доза ICS свакодневно <p>Други избор:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTRA свакодневно или • Повремено (до 7 дана) давање ниска доза ICS када год се користи SABA
Астма није довољно добро контролисана ниским дозама ICS	<p>Корак 3</p> <p>Први избор:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Удвостручење ниске дозе ICS <p>Други избор:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ниска доза ICS уз LTRA свакодневно
Астма није довољно добро контролисана удвострученим дозама ICS	<p>Корак 4</p> <p>Први избор:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Наставити са удвострученом ниским дозом ICS и • Упутити ужем специјалисти на даљу процену <p>Други избор:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Додати LTRA или • повећати учесталост дозирања или • додати ICS повремено у погоршањима

Табела 8.4. Степенasti приступ у лечењу астме код деце узраста 6-11

Симптоми астме	Терапија (сви кораци обухватају SABA према потреби)
Симптоми астме се јављају: -ређе него једном месечно -нормалан FEV1	Корак 1 Први избор: • SABA према потреби Други избор: • Ниска доза ICS-а кад год се користи SABA
Симптоми астме се јављају: -два пута месечно или чешће, али ређе од једном дневно -нормалан FEV1	Корак 2 Први избор: • Ниска доза ICS-а свакодневно Други избор: • LTRA свакодневно или • Ниска доза ICS-а кад год се користи SABA
Симптоми астме се јављају: -током већине дана или се пацијент буди због астме једном недељно или чешће -FEV1 60 -80%	Корак 3 Први избор: • Фиксна комбинација ниске дозе ICS-а и брзоделујућег LABA (формотерола) свакодневно Други избор: • Фиксна комбинација ниске дозе ICS и спорodelујућег LABA (салметерола) свакодневно, или • Средња доза ICS свакодневно, или • Ниска доза ICS уз LTRA свакодневно
Симптоми астме се јављају: -током већине дана или се пацијент буди због астме једном недељно или чешће -лоша плућна функција (FEV1<60%)	Корак 4 Први избор: • Фиксна комбинација средње дозе ICS и брзоделујућег LABA (формотерол) свакодневно Други избор: • Фиксна комбинација средње дозе ICS-а и спорodelујућег LABA (салметерол) свакодневно, или • Висока доза ICS-а свакодневно, или • Средња доза ICS-а уз LTRA свакодневно, или • Фиксна комбинација средње дозе ICS и LABA уз додатак тиотропиума или LTRA
Ако је астма и даље неконтролисана и поред терапије на Кораку 4, упутити на фенотипизацију астме	Корак 5 Први избор: • Фиксна комбинација средње дозе ICS-а и LABA уз тиотропијум свакодневно (код деце ≥ 6 година) Други избор: • Фиксна комбинација средње дозе ICS-а и LABA уз LTRA свакодневно, или • Фиксна комбинација високе дозе ICS-а и LABA, или • Висока доза ICS-а и LTRA Додатна терапија: • Биолошки лекови (omalizumab, dupilumab*, mepolizumab*), или • додатна терапија ниским дозама оралних кортикостероида

*Биолошки лекови dupilumab и mepolizumab нису у промету у Србији.

Препорука 8.6.

Инхалациони кортикостероиди се препоручују као лекови за контролу астме код деце јер се њиховом применом постиже највећи број циљева лечења (А, 1а).

Препорука 8.7.

Антагонисти леукотријенских рецептора (LTRA) имају повољне ефекте код млађе деце. Код деце млађе од пет година која не могу да узимају инхалационе кортикостероиде, LTRA се могу користити као алтернативна терапија за контролу болести (Б, 2б).

Препорука 8.8.

Код деце узраста од шест година и старије, инхалирани дугоделујући β 2-агонисти или антагонисти леукотријенских рецептора могу се сматрати иницијалном додатном терапијом (на постојеће ниске дозе инхалационих кортикостероида) (Б, 2а).

Код највећег броја деце, напором покренута астма је израз лоше контролисане астме и редовно лечење треба да се коригује.

Препорука 8.9.

Ако је физичко напрезање специфичан проблем код деце која примају инхалиране кортикостероиде и чија је астма у осталим аспектима добро контролисана, треба размотрити додавање једне од додатних терапија: антагониста леукотријенских рецептора или дугоделујућих β 2-агониста, а непосредно пре напора инхалирани краткоделујући β 2-агонисти су терапија избора (А, 1б).

Имунотерапија алергенима се може размотрити као додатна терапија код деце са астмом која имају значајнију сензибилизацију на аероалергене. Одлуку о примени ове терапије треба донети узимајући у обзир корист и ризике (еозинофилни езофагитис повезан са сублингвалном имунотерапијом).

Након иницијално започете терапије, неопходно је процењивати контролу симптома астме и ризике од погоршања и на основу тога кориговати лечење. Поступци су дати у Табели 8.5.

Табела 8.5. Процена контроле астме и прилагођавање терапије код деце узраста ≤ 5 година

Компоненте контроле	Класификација астме контроле астме (код деце узраста ≤ 5 година)		
	Добро контролисана	Недовољно контролисана	Лоше контролисана
Симптоми	≤ 2 дана у недељи	>2 дана у недељи	Током целог дана
Буђење из спавања	≤ 1 пут у месецу	>1х у месец дана	>1х у недељу
Оштећење			
Ометене нормалне активности	Без	Делимично ограничене	Веома ограничене
Употреба SABA за олакшање дисања (не за превенцију бронхоконстрикције изазване напором)	≤2 дана у недељи	>2 дана у недељи	Неколико пута дневно
Ризик			
Егзацербације лечене системским кортикостероидима	0 до 1 годишње	2-3 годишње	>3 годишње
Нежељена деловања лекова	Нежељена дејста лекова могу да варирају у интензитету. Интензитет није у корелацији са специфичним нивоима контроле, али се мора узети у обзир у процени ризика.		
Препоручено лечење	-Наставити тренутни режим лечења -Редовно праћење сваких 1-6 месеци -Размотрити смањење терапије ако је астма добро контролисана бар током 3 месеца	-Повећати терапију (за 1 корак) и поново проценити за 2-6 недеља -Ако нема јасног побољшања за 4-6 недеља, размотрити постојање алтернативних дијагноза или прилагодити терапију -Због нежељених ефеката размотрити алтернативне терапијске опције	-Размотрити краткотрајно давање системских (оралних) кортикостероида -Повећати терапију (за 1 до 2 корака) и поново проценити за 2 недеље -Ако нема јасног побољшања за 4-6 недеља размотрити постојање алтернативних дијагноза или прилагодити терапију -Због нежељених ефеката размотрити алтернативне терапијске опције

Дневне дозе инхалационих кортикостероида (ниске, средње и високе) за децу узраста од 6-11 година дате су у Табели 8.6.

Табела 8.6. Дневне дозе инхалационих кортикостероида за децу узраста 6-11 година

Деца 6-11 година	Укупна дневна доза ICS (mcg)		
	Ниска	Средња	Висока
BDP (pMDI, HFA)	100–200	> 200–400	> 400
BDP (pMDI, екстра фине честице, HFA)	50–100	> 100–200	> 200
Будесонид (DPI)	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид (респугле)	250–500 (и за децу ≥1 год.)	> 500–1.000	> 1000
Циклесонид (pMDI, екстра фине честице, HFA)	80	> 80–160	> 160
Флутиказон фуорат (DPI)		50	Нема података
Флутиказон пропионат (DPI)	50–100 (и за децу ≥4 год.)	> 100–200	> 200
Флутиказон проприонат (pMDI, HFA)	50–100	> 100–200	> 200
Мометазон фуорат (pMDI, HFA)		100	200

Пре употребе инхалаторне терапије пацијенти треба да буду обучени за употребу инхалера.

Препорука 8.10.

Код деце су мерно дозни инхалери под притиском (pMDI), у комбинацији са комором за удисање, преферентни начин за примену бета-2 агониста и инхалационих кортикостероида. Маска на комори је потребна све док дете не почне да на поновљив начин користи усник на комори. Ако се употреба pMDI са комором покаже неефективном, може се користити инхалатор (небулизатор) (Б, 2а).

Табела 8.7. Избор уређаја за инхалацију лекова за астму за децу узраста до пет година

Узраст	Уређај првог избора	Алтернативни уређај
0-3 године	Мерно-дозни инхалатор под притиском комбинован са одговарајућом комором са маском	Компресиони распршивач („инхалатор“) са маском
4-5 година	Мерно-дозни инхалатор под притиском комбинован са одговарајућом комором са усником	Мерно-дозни инхалатор под притиском комбинован са одговарајућом комором са маском или Компресиони распршивач („инхалатор“) са усником или са маском

ЛЕЧЕЊЕ ПОГОРШАЊА АСТМЕ

Препорука 8.11.

Почетно лечење погоршања астме код куће треба почети давањем две дозе (једне, па после 15-20 секунди и друге) инхалационог SABA (200 мцг салбутамола или еквивалента) преко мерно-дозног инхалатора под притиском (pMDI) уз коришћење коморе са или без маске. Ово давање се може поновити још два пута у интервалима од 20 минута ако је потребно. Уместо 200 мцг салбутамола преко pMDI може се дати раствор за небулизацију (5 мг/мл), 2,5 мг уз додатак 2,5 мл 0,9% NaCl преко компресионог инхалатора (Д, 5).

Медицинску помоћ треба потражити:

- ако се симптоми не повлаче брзо после примене инхалационог бронходилататора;
- ако се скраћује време потребно за понављање дозе САБА;
- ако постоји потреба да се у прва два сата дâ више од 6 инхалација САБА; или
- ако дете није боље ни после 24 часа.

Табела 8.8. Иницијална процена акутног погоршања астме код деце од пет година и млађе

Симптоми	Благо погоршање	Тешко погоршање
Измена свести	Без	Агитација, конфузност, ошамућеност
Оксиметија (SpO ₂)	> 95%	> 92%
Говор	У реченицама	У речима
Срчана фреквенција	< 100/мин	> 180/мин (0-3 године) > 150/мин (4-5 година)
Респираторна фреквенција	≤ 40/минуто	> 40/минуто
Централна цијаноза	Без	Може се јавити
Интензитет визинга	Варијабилан	„Тиха“ плућа – дисајни звук ослабљен

ОКСИГЕНОТЕРАПИЈА

Препорука 8.12.

Хипоксемију је неопходно неодложно лечити давањем кисеоника преко маске са циљем да се постигне перкутано мерена SpO₂ од 94-98%. Код деце са акутно угроженим дисањем треба уз кисеоник неодложно дати и краткоделујући бета-2 агонист (SABA) – 2,5 мг раствора салбутамола за инхалацију уз 3 мл физиолошког раствора (0,9% NaCl) преко небулизатора који користи кисеоник под протоком (6 л/мин) (А, 1а).

Деца са тешким нападом астме или $\text{SaO}_2 < 94\%$ треба да добију кисеоник преко маске или назалних канила са протоком довољним да се обезбеди нормална сатурација од 94-98%. Инхалациони β_2 -агонисти су лекови првог избора за лечење акутног напада астме код деце.

Током примене SABA могућа је појава пролазног погоршања хипоксемије због поремећаја вентилационо-перфузионог односа.

ИНХАЛАЦИОНИ БРОНОДИЛАТАТОРИ

Препорука 8.13.

Почетна доза инхалационих SABA може да се примени преко рMDI и коморе са маском (деца узраста до четири године) или усником (деца узраста ≥ 5 година) или преко компресионог распршивача; или, ако је сатурација ниска, преко небулизатора кроз који уместо ваздуха користи проток кисеоника (А 1а).

Код највећег броја деце рMDI са комором је метод првог избора, јер је овакво давање лекова ефикасније него када се они примене преко небулизатора, преко којих се могу ширити инфекције. Почетна доза SABA је две дозе салбутамола (100 mcg по дози) или еквивалента, а у тешком нападу се може дати шест доза. Када се користи небулизатор (инхалатор) препоручује се доза од 2,5 мг разблажена са 2,5-3 мл 0,9% NaCl. Учесталост понављања доза зависи од одговора на терапију у првих 1-2 сата.

Код деце са умерено тешком егзацербацијом или лошим почетним одговором на SABA може се додати и небулизоване ипратропијум бромид, сваких 20 минута, али само током једног сата.

МАГНЕЗИЈУМ СУЛФАТ

Препорука 8.14.

Небулизоване изотоничне магнезијум сулфат се може разматрати као додатна терапија уз стандардни режим лечења небулованим салбутамолом и ипратропијум бромидом у првом сату лечења напада код деце узраста ≥ 2 године, са $\text{SpO}_2 < 92\%$, а нарочито ако симптоми трају < 6 сати. Интравенска примена магнезијум сулфата у једној дози од 40-50 мг/кг (максимално 2 г) у спорој инфузији (20-60 минута) се такође примењује у лечењу тешких егзацербација астме код деце.

Значај примене магнезијум сулфата није у довољној мери утврђен код деце узраста од пет година и млађе.

ОРАЛНИ КОРТИКОСТЕРОИДИ

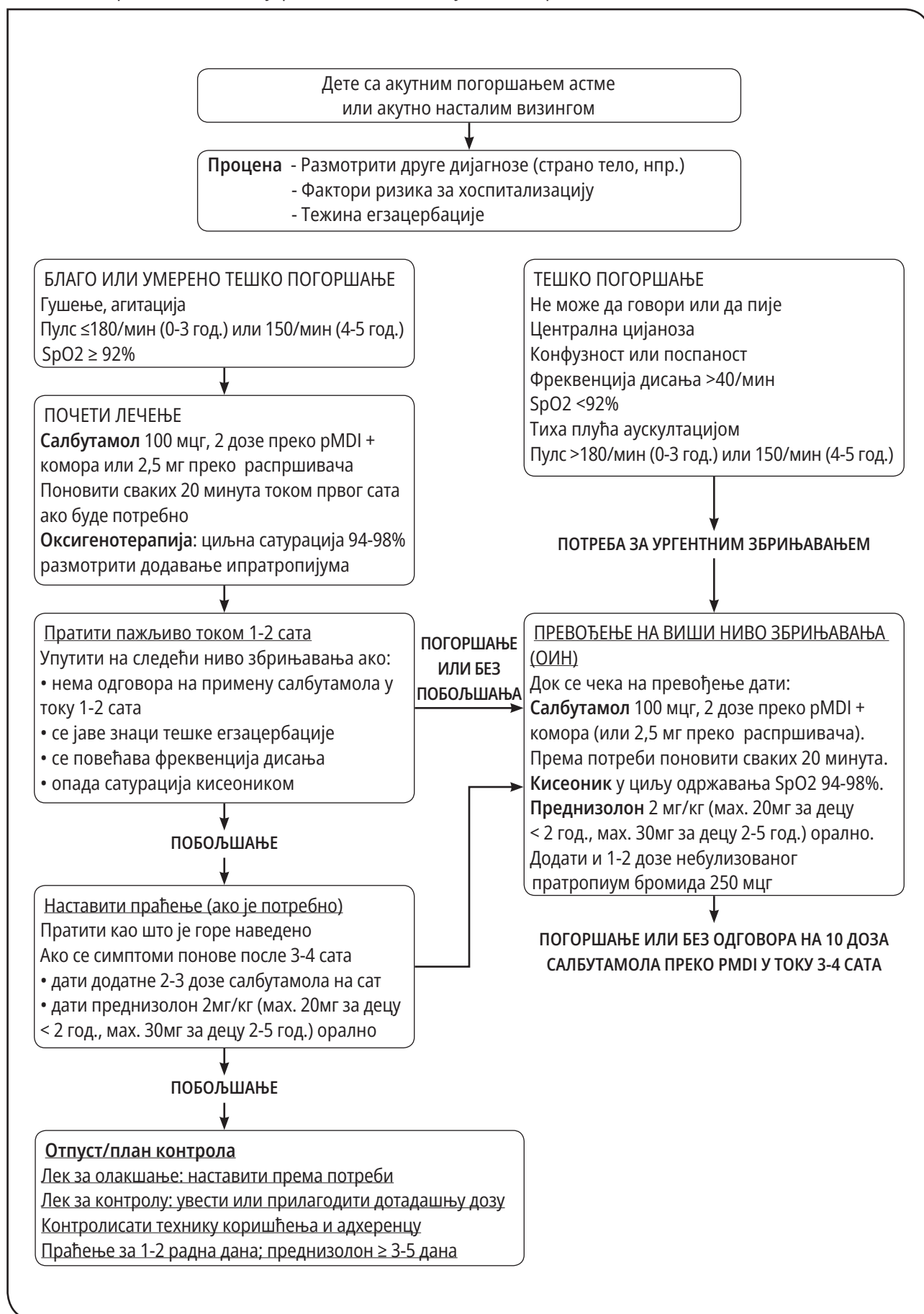
Препорука 8.15.

Код деце са тешким нападима астме дају се и орални кортикостероиди (ОCS) у дози еквивалентној 1-2 мг/кг/дан преднизолонa, максимално 20 мг на дан за децу млађу од две године и максимално 30 мг на дан за децу узраста 2-5 година (А, 1а). Примена ОCS-а у трајању 3-5 дана довољна је за већину деце и може да буде обустављена без постепеног смањивања дозе (Д, 5).

Примену оралних кортикостероида не треба одлагати, односно треба их применити рано у лечењу акутног напада астме код деце.

Примена оралних препарата бронходилататора (салбутамола, теофилина) и кетотифена се не препоручује у лечењу астме код деце.

Схема 8.1: Збрињавање детета узраста ≤5 година са акутним погоршањем астме



ПРАЋЕЊЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕЊА АКУТНОГ ПОГОРШАЊА

Препорука 8.16.

Проценити ризик од будућег напада астме на свакој контроли тражећи податке о претходним нападима и процењујући тренутну контролу астме и учесталост употребе лекова за олакшање дисања (Б, 2а за децу 5-12 година, Д, 5 за децу <5 година).

Децу која су пре скорог времена имала егзацербацију астме треба пратити да би се утврдило да су се потпуно опоравила и да би се увела одговарајућа терапија одржавања и обезбедила адхеренција.

Пре отпуста из болнице родитељи треба да добију следеће савете:

- инструкције о препознавању знакова погоршања
- писмени, индивидуализовани план за поступање у случају понављања погоршања
- провера технике коришћења инхалатора
 - савети о коришћењу терапије SABA примењују се према потреби
 - ICS се после егзацербације користе у дози која је двострука нижа током првих месец дана, а потом дозу треба прилагодити
 - прва контрола треба да буде за 1-2 дана, а друга после 1-2 месеца у зависности од клиничког, социјалног и практичког контекста

Литература:

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59:469.
2. 2024 Global Initiative for Asthma (GINA) Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Доступно на: www.ginasthma.org/2024-gina-main-report.
3. BTS/SIGN Asthma Guidelines: 2019. Доступно на: <http://www.britthoracic.org.uk/guidelines/asthma-guidelines.aspx>.
4. Avery C, Perrin EM, Lang JE. Updates to the Pediatrics Asthma Management Guidelines. *JAMA Pediatr* 2021; 175:966-7.
5. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC), Cloutier MM, Baptist AP, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146:1217.
6. NICE Guideline. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management, доступно на: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/chapter/Recommendations#objective-tests-for-diagnosing-asthma-in-adults-young-people-and-children-aged-5-and-over>.
7. Australian Asthma Handbook 2022, доступно на: <https://www.nationalasthma.org.au/health-professionals/australian-asthma-handbook>.
8. Yanga CL, Hicks EA, Mitchell P et al. Canadian Thoracic Society 2021 Guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults Connie L. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2021; 5:348-61.

БОЛЕСТИ ГОРЊИХ ДИСАЈНИХ ПУТЕВА УДРУЖЕНЕ СА АСТМОМ

УВОД

Хроничне болести горњих и доњих дисајних путева, као што су хронични риносинуситис и астма, узрокују значајан морбидитет и морталитет. Процењује се да готово сви пацијенти са астмом имају и неку од форми хроничног риносинуситиса, само она у већини случајева није дијагностикована.

Препорука 9.1.

Горњи и доњи дисајни путеви чине јединствену морфолошку и функционалну јединицу. Искључивањем носа из респираторне улоге наступају функционално-патолошке промене на доњим дисајним путевима (А, 1а).

Нарушавање интегритета слузнице и појава инфламације у горњим дисајним путевима доводи до промена у доњим дисајним путевима, које су у почетку реверзибилне, функционалне, а потом постају ирреверзибилне са развојем клинички манифестне патолошке слике, у првом реду астме, али и других болести као што су хронична опструктивна болест плућа и бронхиектазије. Из тог разлога данас се говори о концепту тзв. „глобалних болести дисајног пута“.

Три основна механизма међусобног утицаја горњих и доњих дисајних путева су:

- (а) Механизам целуларне инфламације условљен Т2 инфламацијом у назалном секрету и њеним ширењем путем системске циркулације и/или неурогена инфламација која подразумева бронхијално ослобађање супстанце неуронског медијатора П (*Substance P*) у бронхијама, при активацији назалне мукозе.
- (б) Неуролошки или рефлексни механизам/пут: мрежа рефлексних неуралних путева носа и плућа у оба смера, у првом реду познатог као сино-назални бронхијални рефлекс.
- (с) Механизам кондиционирања ваздуха подразумева да назалним дисањем удахнути ваздух се не само пречишћава већ и сложеним механизмима влажи и греје, обезбеђујући идеалне услове у алвеолама плућа за размену гасова, без обзира какви услови су у спољашњој средини. Искључивањем носа из респираторне улоге наступају функционално-патолошке промене на доњим дисајним путевима.

Препорука 9.2.

Колонизација носа и синуса Стафилококусом ауреусом, тј. његовим ентеротоксином Б (*Staphylococcus aureus enterotoxin B*) условљава погоршање бронхијалне еозинофилије и већу преваленцу астме (Б, 2б).

Утицај микроба у сино-назалним путевима у развоју запаљења у доњим дисајним путевима је доказан, у првом реду путем ентеротоксина Б Стафилококуса ауреуса (*Staphylococcus aureus enterotoxin B*). Колонизација носа и синуса ентеротоксином Б Стафилококуса ауреуса условљава погоршање бронхијалне еозинофилије и већу преваленцу астме.

Важност заједничког лечења горњих и доњих дисајних путева доказана је у многобројним студијама које показују да лечење једног обољења често побољшава клиничке исходе другог, док неадекватни третман било које од ове две болести условљава погоршање друге.

Препорука 9.3.

Хронични ринитис односно риносинуситис са или без полипозе носа је најчешћи коморбидитет астме (Б, 2б). Степен тежине и контроле астме је у корелацији са контролом односно лечењем и тежином хроничног риносинуситиса са или без полипозе носа (А, 1б).

Хронични риносинуситис је дуготрајна, самопонављајућа, хетерогена инфламација слузнице носа и параназалних шупљина са честом пропагацијом у околне слузнице (Еустахијеве тубе и средњег ува, епифаринкса, ждрела и гркљана) која различитим имунолошким механизмима доводи до испољавања болести. Болест је дефинисана двома или већим бројем доминантних симптома који трају дуже од 12 недеља.

Доминантни симптоми су: (1) запушеност носа, (2) секреција из носа и (3) сливање секрета из и/или низ грло из носа који доводи до симптома „постназалног дрипа“ (кашаљ, чишћење грла и промуклост), док се од осталих симптома могу јавити (4) поремећај мириса и (5) притисак или бол у пределу лица. Пацијенти често занемарују симптоме болести, јер су се „саживели са њима“, због чега је неопходно увек постављати активна питања о њиховом присуству. За потврду дијагнозе неопходан је позитиван ендоназалани ендоскопски налаз.

Бројни су проблеми везани за хронични риносинуситис. Један од кључних проблема су рецидиви који често настају након конзервативне и/или хируршке терапије, као и бројне придружене болести. Секундарна колонизација гљивицама и бактеријама, у првом реду Стафилококусом ауреусом, и посведочена улога његовог токсина на упалу како горњег тако и доњег дисајног пута отежава лечење и погоршава ток и контролу болести.

Препорука 9.4.

Медикаментозна и/или хируршка терапија хроничног риносинуситиса са или без носне полипозе доводи до побољшања клиничког стања, контроле астме и квалитета живота пацијента. (А, 1б).

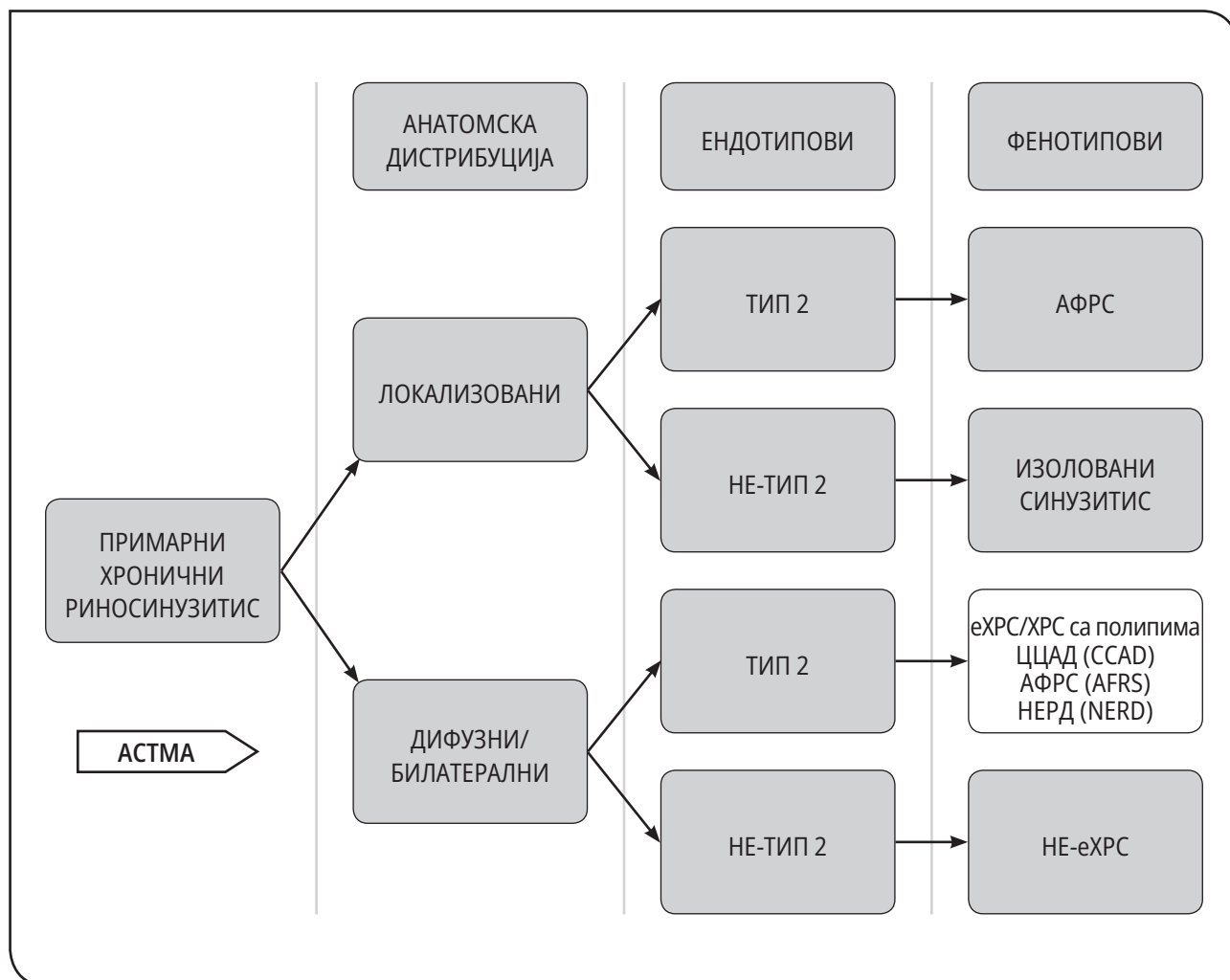
Према бројним мултицентричним студијама, лечење хроничног риносинуситиса (медикаментима и/или хируршки) доказано значајно побољшава стање доњег дисајног пута у функционалном и патохистолошком смислу, доводећи до контроле астме.

Препорука 9.5.

Најчешћи фенотипски облик хроничног риносинуситиса (ХРС) код пацијената са астмом спада у анатомску групу *примарних дифузних хроничних риносинуситиса* (захватају обе носне шупљине) који ендотипски припадају типу инфламације Т2. Фенотипски, у ову групу ХРС спадају: (1) еозинофилно хронични риносинуситис (еХРС) и хронични риносинуситис са полипозом носа (еХРС са полипозом), (2) алергијска (атопијска) болест централног дела носа и параназалних шупљина, (3) алергијски односно еозинофилни гљивични риносинуситис (А(Е)ФРС), (4) респираторна болест изазвана нестероидним антиинфламаторним лековима (Н-ЕРД) (Д, 5).

У позиционом документу Европског ринолошког удружења из 2020. године (ЕРОС 2020) промењена је ранија добро позната класификација ХРС, који се делио на ХРС са полипозом носа и ХРС без полипозе носа и данас се различити облици дефинишу у односу на анатомску дистрибуцију, ендотип и фенотип риносинуситиса (видети Схему 9.1).

Схема 9.1: Класификација примарних хроничних риносинуситиса – дифузни тип код пацијената са астмом



Напомена: еХРС: еозинофилно хронични риносинуситис; ХРС са полипозом: хронични риносинуситис са полипозом носа; ЦЦАД: алергијска болест централног дела носа и параназалних шупљина; А(Е)ФРС: алергијски односно еозинофилни гљивични риносинуситис; НЕРД- нестероидним антиинфламаторним лековима изазвана респираторна болест (EPOS 2020)

Ова група ХРС припада такозваним *хроничним хиперпластичним еозинофилним риносинуситисима*, код којих доминира инфламација Т2 са високим нивоом интерлеукина 4, 5, 13 (IL-4, IL-5, IL-13), који воде инфлуксу еозинофила у ткива, узрокујући гоблет ћелијску металазију, нарушавање епителне назалне баријере и/или стварање полипа односно ремоделовање. За постављање дијагнозе еозинофилног риносинуситиса (**eCRS**) неопходна је квантификација броја еозинофила, односно број који варира у литератури [8-12/хпф (400к)]. EPOS 2020 преферира **10/хпф**. Позитиван налаз алергије се среће по правилу код фенотипских облика алергијске болести централног дела носа и параназалних шупљина (**Central Compartment Atopic Disease CCAD**) и алергијског односно еозинофилног гљивичног риносинуситиса (**Allergic Fungal Rhinosinusitis, A(E)FRS**). Остали фенотипски облици је не морају имати.

КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА СА ПОЈЕДИНИМ ОБЛИЦИМА ХРС У АСТМИ

1. **Еозинофилно хронични риносинуситис (*Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis, ECRS*)** се дијагностикује код пацијената старости око 40 година који имају позитивну анамнезу у детињству о честим инфекцијама горњих дисајних путева и могућим алергијским манифестацијама које се у пубертету смирују. Навикли су, тачније, саживели су се са тегобама међу којима могу бити отежано дисање на нос, дисање на уста, првенствено током ноћи, често хркање, јутарња сувоћа уста, сливање секрета низ грло и појава пихтијастог секрета који се избацује ујутру. По правилу, ови пацијенти након вирусне инфекције носа изненада губе мирис и појачава им се сливање секрета из носа и низ грло, „постназални дрип“. У крвној слици као и у носном секрету имају пораст еозинофила односно периферну еозинофилију. Ови пацијенти имају висок скор на ендоскопији носа и налазу компјутеризоване томографије (СТ) параназалних шупљина. У ендоскопији носа доминирају солитарни полипи који испуњавају средњи и горњи носни ходник и прекривени су беличастим еозинофилним муцином са честом суперинфекцијом Стафилококусом ауреусом (*Staphylococcus aureus, SA*) у виду жутог лепљивог секрета. Присуство SA указује на тежу контролу болести, лошији терапијски одговор и чешћи рецидив током лечења. Пацијенти су на сталној, континуираној, локалној терапији, уз повремено давање краткотрајне оралне кортикостероидне терапије у случају пораста полипа на трећи стадијум. Хируршко лечење (функционална ендоскопска хирургија синуса (*Functional Endoscopic Sinus Surgery, FESS*)) спроводи се у случају да се конзервативном терапијом не постижу задовољавајући одговори и контрола болести. Рецидив болести је неминован у случају прекида терапије. У налазу СТ види се испуњеност централних делова носне шупљине и параназалних шупљина, доминантно етмоидних синуса, док је периферија- фронталних синуса, виличних синуса и сфеноида без патолошког налаза.

2. **Алергијска (атопијска) болест централног дела носа и параназалних шупљина (CCAD)** се открива се у ранијем животном добу, у тридесетим годинама живота. По правилу су то пацијенти са симптомима алергије на инхалаторне алергене већ у детињству. У симптоматологији често изостаје губитак мириса или се мирис периодично губи а периодично га има. Често сливање секрета низ грло је доминантан проблем, а запушеност носа се временом појачава. У ендоскопском изгледу доминирају солитарни, изоловани полипи првенствено средњег носног ходника и етмоидног синуса, а врло ретко и горњег носног ходника, који добро одговарају на конзервативну и хируршку терапију и имају знатно мањи број рецидива у односу на друге фенотипске облике хроничног риносинуситиса.

3. Критеријум за дијагнозу **алергијског (еозинофилног) гљивичног риносинуситиса (A(E)FRS)** је још увек предмет полемике, баш као и сам назив, „алергијски“ или „еозинофилни“. Сматра се да су позитиван „алергијски муцин“ (слуз која садржи кластере еозинофила односно Шарко-Лајденове (Charcot-Leyden) кристале) и откривање гљивица помоћу хистолошког прегледа или културе први критеријуми. Међутим, многи сматрају да АФРС постоји само уколико се код оболелог докаже и присуство специфичног IgE на гљивице или позитиван кожни тест на гљивице. Уколико тога нема, у питању је ЕФРС. У клиничком смислу, АФРС често доводи до ерозије костију и експанзије орбите са проптозом, што није случај код ЕФРС који има знатно блажи клинички ток без утицаја на коштане структуре.

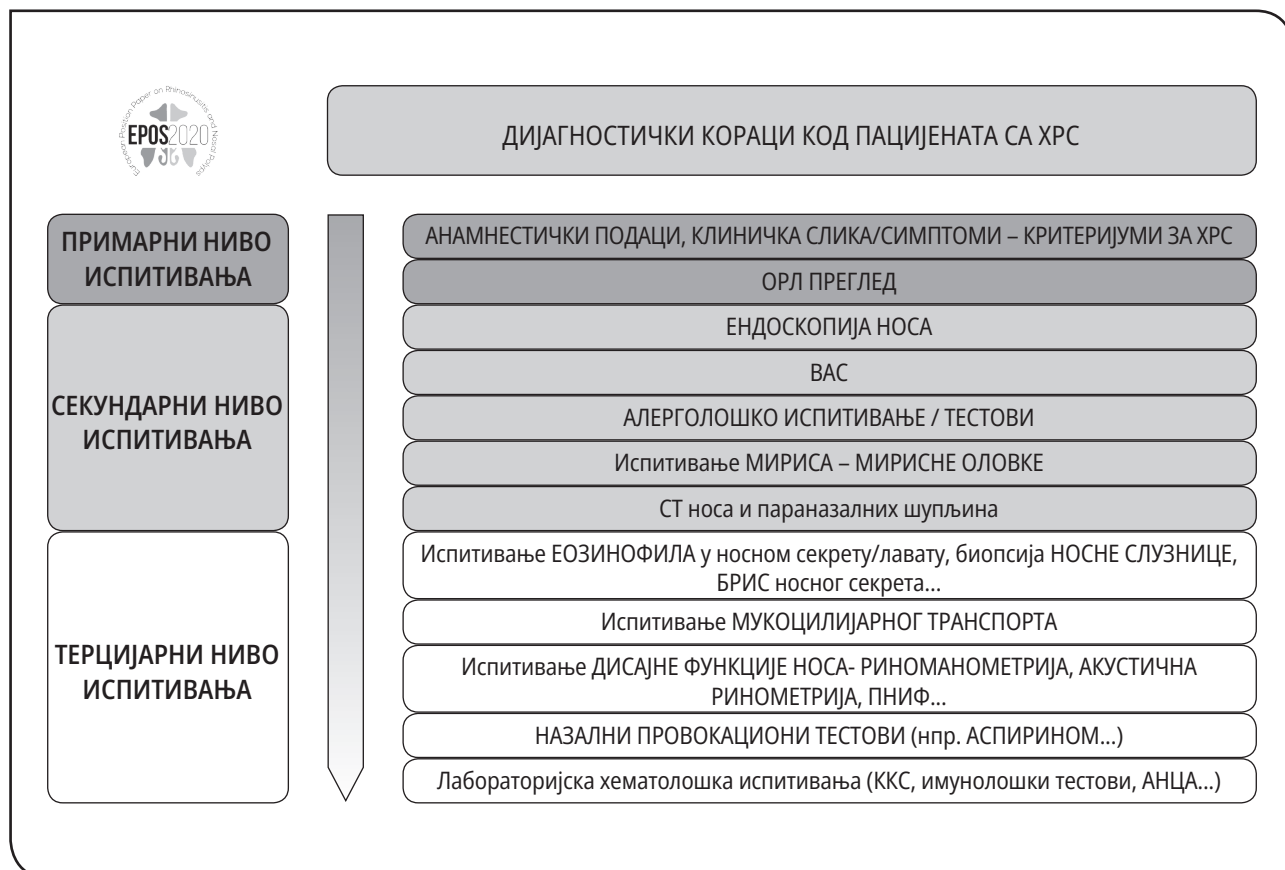
4. **Нестероидним антиинфламаторним лековима изазвана респираторна болест (N-ERD)** је хронично обољење дисајног пута која се у горњем делу испољава хиперееозинофилним пансинуситисом са дифузним ситнозрнастим полипима које у потпуности испуњавају све шупљине синуса и носа, а у доњем делу астмом и интолеранцијом на нестероидне антиинфламаторне лекове (НСАИЛ) односно COX 1 инхибиторе. Бројни су синоними овог обољења: „Самтерова (Samter) тријада“, „аспирин тријада“, ASA trias и аспирином изазвана респираторна болест (AERD). У патохистолошком смислу, ово обољење одликују висока еозинофилија у ткиву и периферној крви и епителна деструкција са метаплазијом. Аспирин или нестероидни антиинфламаторни лекови, који инхибирају циклооксигеназу-1, погоршавају стање болести, изазивајући тешке нападе астме и назалне симптоме. У општој популацији забележено је у проценту од 0,6% до 2,5%, код оболелих од астме 21%, а у популацији синоназалне полипозе 30-40%. Испуњава се од 30. до 40. године живота, а код жена је 2,3% чешће у односу на мушки пол. Пацијенти пријављују интолеранцију на алкохол у више од 93%

случајева, интолеранцију на храну у 40%, а у тек 32% случајева јавља се позитиван кожни тест на инхалаторне алергене. Вируси из групе риновируса активирају болест. Типичан след болести N-ERD је: пацијенткиња старости између 30 и 40 година након јаче риновирусне инфекције има дуготрајну запушеност носа са сливањем секрета низ грло са појавом густог пихтијастог, жућкастог секрета који тешко избацује. Не осећа мирисе у дужем временском периоду. Анамнестички се добија податак да је у пар наврата пацијенткиња самоиницијативно и/или на савет лекара узимала антибиотик, услед чега се минимално побољшавају тегобе у смислу секрета али не и аноснија и запушеност носа. На ОРЛ прегледу се дијагностикује еозинофилни хронични риносинуситис са полипозом носа, најчешће трећег степена обострано. Код ових пацијента годишње се у просеку до пет пута јављају акутизације риносинуситиса са неопходном антибиотском потпором. Висок је проценат рецидива болести без обзира на конзервативну и хируршку терапију, а ово је најтежи фенотипски облик ХРС-а за лечење са највећим степеном рецидива. Пацијенти у просеку имају три хируршке интервенције ФЕСС током живота. Након две до три године од дијагнозе ХРС са полипозом развија се клинички манифестна астма, која је по правилу средње тешка до тешка, неконтролисана и у чак 51% случајева резистентна на терапију, те захтева дуготрајну употребу системских кортикостероида. Две до три године након дијагнозе астме изненада се јавља неконтролисана, бурна реакција након узимања аспирина или лека из групе нестероидних антиинфламаторних лекова (COX 1 инхибитора). Бурна реакција се испољава изненадним, обилним назалним симптомима: секрецијом, запушеношћу, отоком, сливањем, кијањем, сврабом и кашљем, након чега следи и астматични напад.

ДИЈАГНОСТИЧКИ КОРАЦИ КОД ПАЦИЈЕНТА СА ХРС И АСТМОМ

Дијагностика хроничног риносинуситиса по EPOS-у 2020 подразумева поделу обавезне дијагностике на примарни, секундарни и терцијарни ниво (видети Схему 9.2).

Схема 9.2: Дијагностички кораци код пацијената са хроничним риносинуситисом



Препорука 9.6.

Ендоскопија носа је златни стандард и неопходни дијагностички корак којим се брзо и лако контролише стање пацијента, на основу чега се ординира адекватна терапија (А, 1а).

Минималан дијагностички след су анамнестички подаци о симптомима болести са означавањем главних симптома по ВАС-у (визуелном аналогном скору, који се креће од 0 до 10 бодова), на основу кога се облик ХРС-а класификује као благ, средње тежак или тежак, и клинички ОРЛ преглед са обавезном ендоскопијом носа. Вредност ВАС-а мања од 5 указује да је болест под контролом, а уколико је 5 или виша болест је неконтролисана а квалитет живота је нарушен. Ендоскопија носа је главни дијагностички алат којим се врло брзо и лако контролише стање пацијента, а терапија се ординира на основу ендоскопских параметара (изглед слузнице и секрета, величина полипа, стање ОМК).

Препорука 9.7.

Сваки пацијент са астмом захтева ендоскопску дијагностику носа бар једном током лечења, а пацијенти са тешком астмом захтевају редовно праћење стања горњих дисајних путева путем ендоскопије носа и ринолошко вођење на свака три месеца (Д, 5).

Преглед носа предњом риноскопијом (што се изводи у већини наших ОРЛ амбуланти) је недовољан за адекватни преглед носа, јер се више од 80% патологије носа скрива у пределу средњег и задњег дела носне шупљине, тачније, у средњем носном ходнику – подручју остиомеаталног комплекса – који је центар дешавања односно. дренаже за предњу групу синуса (вилични, предњи ситаста и чеони синус) и сфеноетмоидалом рецесусу, центру дренаже задње групе синуса (задњи ситаста и сфеноидни синус). Ендоскопија носа открива сву патологију тих регија.

Препорука 9.8.

Компјутеризована томографија (СТ) носа и параназалних шупљина је златни стандард у радиолошкој дијагностици носа и параназалних шупљина и предузима се у тачно одређеном моменту дијагностичко терапијског поступка, и то након неуспеха конзервативне терапије од најмање месец дана, у случају преоперативне припреме и сумње на акутизацију односно компликацију обољења. (Б, 3а).

Радиолошка дијагностика носа и параназалних шупљина се некада сводила на стандардно рентгенско снимање носа и ПНШ, које доказано у више од 80% случајева не открива патолошке промене тј. дијагнозу болести. Користи се само у случају сумње на акутно обољење носа и ПНШ, односно. могући први корак пре СТ-а, а све остало подразумева употребу СТ дијагностике.

Даља дијагностика подразумева палету алерголошких испитивања, оцену квалитета живота према скору СНОТ 22 или скору СФ36.

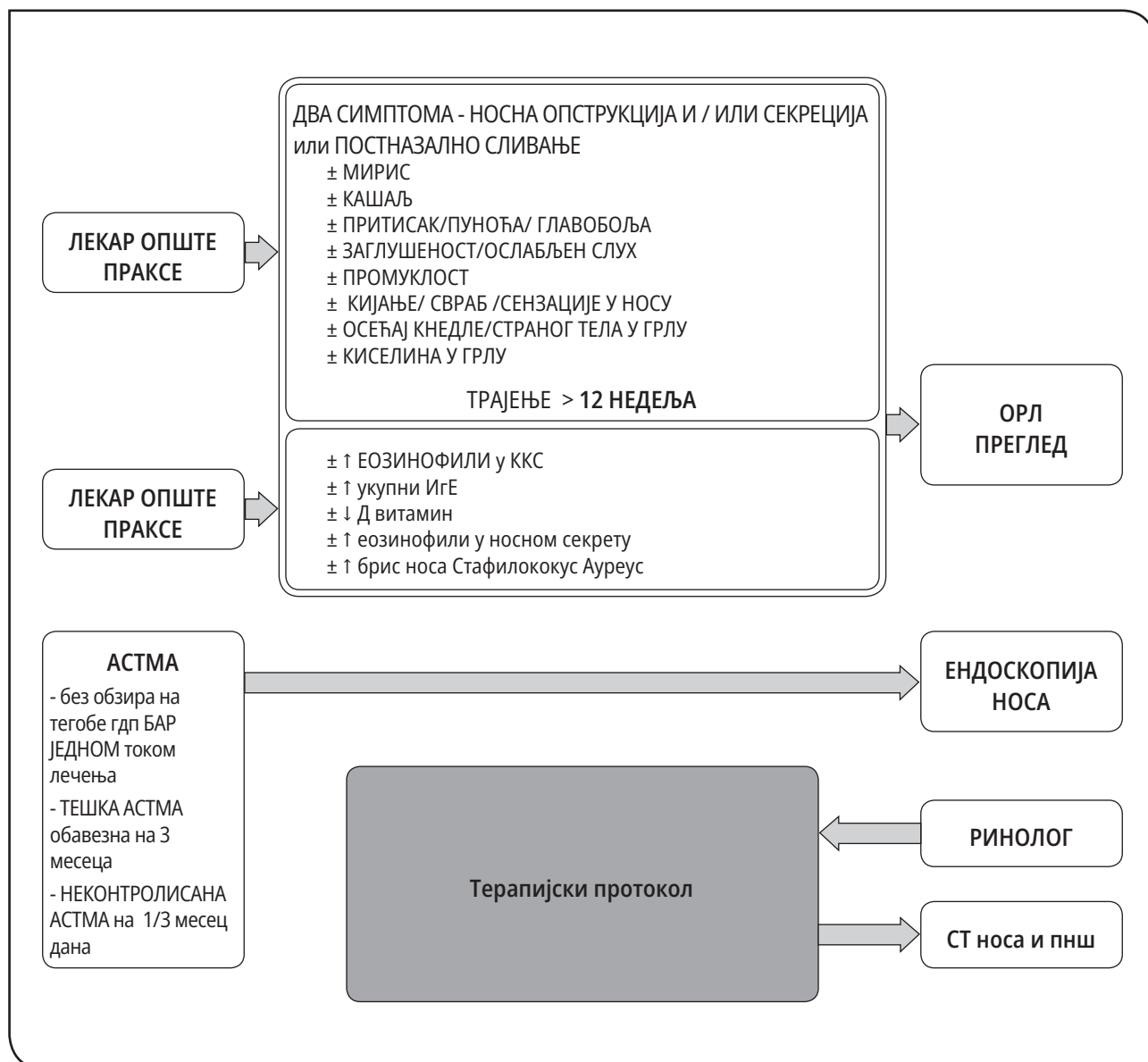
Терцијарна дијагностика подразумева процену дисајне функције (риноманометријом, акустичном ринометријом или мерењем вршног назалног инспираторног протока (ПНИФ-а)), тестирање мирисне функције (мирисним оловкама), испитивање носног секрета на еозинофиле, микробиолошка испитивања секрета средњег и горњег носног ходника или секрета из шупљине синуса, тест мукоцилијарне функције и лабораторијске имунолошке тестове крви. За потврду НЕРД-а обавезан је назални провокациони тест на аспирином (*acetylsalicylic acid/lysin-aspirin*) или кеторолак (*ketorolac*).

Дијагностички протокол за Н-ЕРД подразумева анамнестичке податке о симптомима и току болести и провокационе тестове (златни стандард). У тестове ин витро, који се користе махом за научне студије и нису још увек у широј клиничкој употреби, спадају: (1) сулфидолеукотријенски тест (*Sulfidoleukotriene*

Release Test), (2) тест активације базофила (*Basophil Activation Test, BAT*) и (3) идентификациони тест аспирина сензитивности (*15-HETE test / Identification Test of Aspirin-Sensitive Patients (ASPI Test)*). Златни стандард за дијагнозу Н-ЕРД је орални провокациони тест аспирином. Остали провокациони тестови за сада нису у широј употреби. За разлику од осталих, једино назални провокациони тест је могуће радити амбулантно, без претходне хоспитализације пацијента, а он даје и најмање нежељених реакција и сигуран је за извођење, али је зато и најмање специфичан и сензитиван.

Препорука је да изабрани лекар (лекар опште праксе) односно пулмолог/алерголог барем једном упути пацијента са астмом на преглед ринолога са ендоскопијом носа без обзира на постојање тегоба ГДП, јер се пацијенти саживе са тим тегобама. Код тешке астме или неконтролисана астме праћење од стране ринолога и ендоскопије носа са адекватним терапијским протоколом неопходни су сваких 1 до 3 месеца до контроле болести (видети Схему 9.3).

Схема 9.3: Дијагностички алгоритам изабраног лекара, пулмолога и алерголога код пацијената са астмом



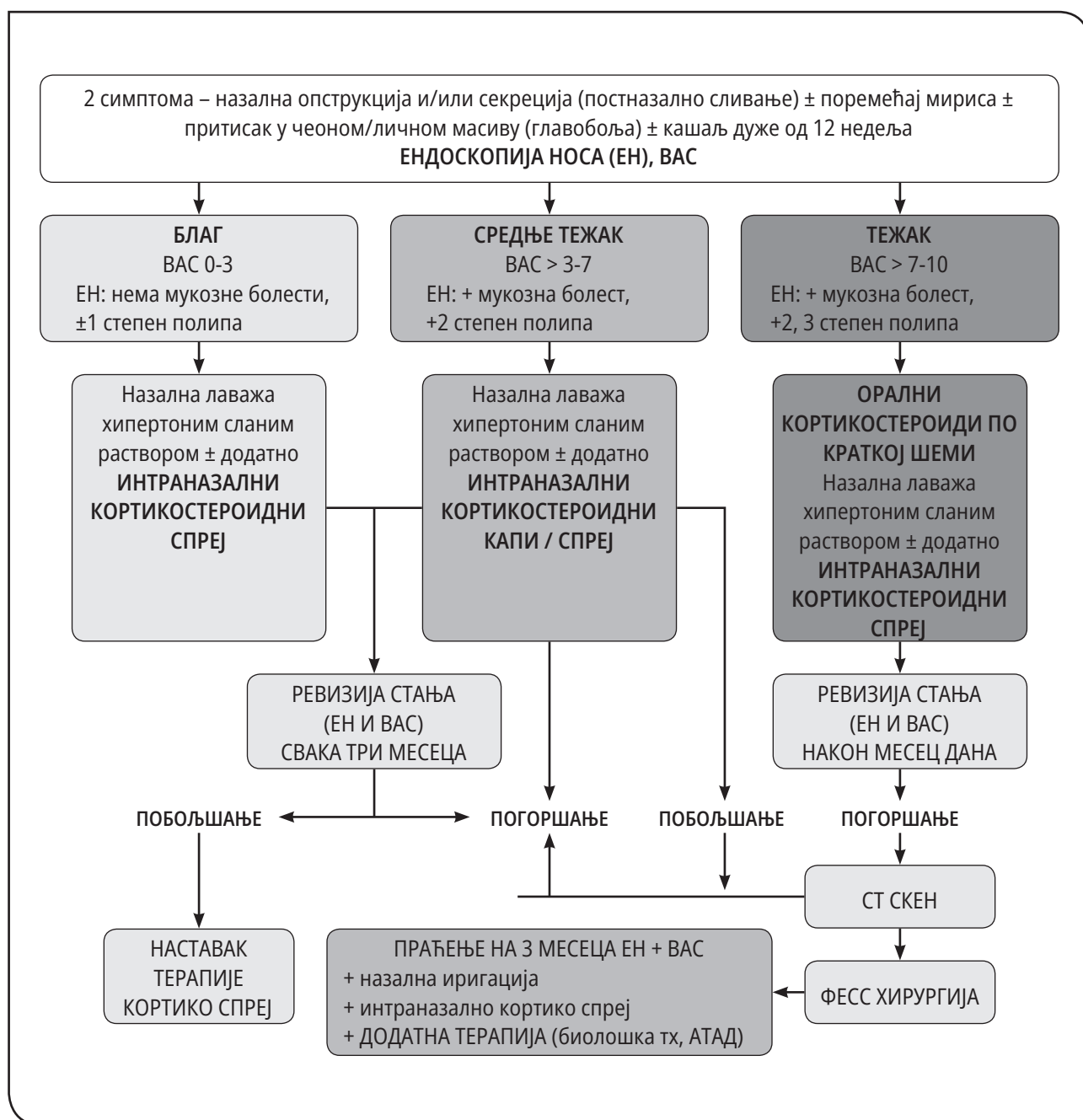
ТЕРАПИЈСКИ КОРАЦИ КОД ПАЦИЈЕНТА СА ХРС И АСТМОМ

Препорука 9.9.

План лечења ХРС-а се примењује за сваког пацијента строго индивидуално, на основу процене степена болести према визуелном аналогном скору (ВАС) и ендоскопском налазу (Б,2а).

Терапија ХРС подразумева примену концепта контроле хроничне болести а не излечења (not cure but control). Визуелним аналогним скором (ВАС) и ендоскопијом носа уочава се степен односно величина полипа носа (1, 2. или 3. степен) и присуство мукозне болести, на основу које се болести класификује према тежини као блага, средње тешка или тешка. Терапија је приказана у алгоритму на Схеми 9.4.

Схема 9.4: Терапијски протокол примарног дифузног, обостраног риносинуситиса Т2 код пацијената са астмом



Препорука 9.10.

Кратак курс оралних кортикостероида код неконтролисане болести даје се највише 2 до 3 пута годишње са размацама од три месеца, након што су све друге терапијске опције исцрпљене (Д, 5).

Конзервативна терапија се примењује најмање месец дана пре доношења одлуке о евентуалном оперативном лечењу, што је истовремено и припрема за операцију. Лечење је континуирана примена адекватне медикаментозне терапије (АМТ), односно употреба свакодневног „прања“ или лаваже носа хипертоним/изотоним сланим раствором, након чега се у зависности од ВАС и ендоскопског налаза укључује топикална терапија кортикостероидним спрејем или капима, топикалним антихистаминцима или комбинованим препаратима, а у тешко контролисаним стањима и орална кортикостероидна терапија.

У случају лоше контроле болести, тек након најмање месец дана и уз обавезан СТ налаз планира се оперативно лечење процедуром ФЕСС. Допунска терапија се даје ако није могуће адекватно контролисати болест, према протоколу и подразумева употребу биолошке терапије, терапије аспирином након аспирирске десензибилизације (АТАД) (код НЕРД-а), оралних кортикостероида и, евентуално, ревизионе хирургије. У Србији је за сада једино омализумаб регистрован као биолошки лек за терапију хроничног риносинуситиса са носним полипима који нису одговорили на претходну терапију. Остали биолошки лекови за сада нису регистровани код нас. Европски протокол за давање појединих врста биолошких лекова и смернице за његову примену детаљно су разрађени у ЕРОС-у 2020. Поред тога, у Србији се не спроводи ни терапија аспирином након аспирирске десензибилизације (код НЕРД-а).

Пацијентима са дијагнозом НЕРД-а треба саветовати да у случају употребе аналгетика узимају само ацетаминофен, коксиб, кодеин, нимесулид и мелохидам. Обавезно је избегавање алкохола, хране богате сулфидима која садржи емулгаторе од Е220 до Е227 и хране са природним салицилатима, као и цитрусно воће, лешник, орахе и грејпфрут. Предлаже се дијета са ниским уделом салицилата, високим процентом омега-3 масних киселина и ниским уделом омега-6 масних киселина

Литература:

1. Fokkens, W.J.; Lund, V.J.; Hopkins, C.; Hellings, P.W.; Kern, R.; Reitsma, S.; Toppila-Salmi, S.; Bernal-Sprekelsen, M.; Mullol, J.; Alobid, I.; et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020,58, 1–464.
2. Khan, A.; Vandeplas, G.; Huynh, T.; Joish, V.; Mannent, L.; Tomassen, P.; Van Zele, T.; Cardell, L.; Arebro, J.; Olze, H.; et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: A large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinol. J.* 2019, 57, 32–42.
3. Klingler, A.I.; Stevens, W.W.; Tan, B.K.; Peters, A.T.; Poposki, J.A.; Grammer, L.C.; Welch, K.C.; Smith, S.S.; Conley, D.B.; Kern, R.C.; et al. Mechanisms and biomarkers of inflammatory endotypes in chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021, 147, 1306–17.
4. Bs, A.J.S.; Vuncannon, J.R.; Wise, S.K.; DelGaudio, J.M. Central compartment atopic disease: Outcomes compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2021, 11, 1549–56
5. Calabrese, C.; Seccia, V.; Pelaia, C.; Spinelli, F.; Morini, P.; Rizzi, A.; Detoraki, A. *S. aureus* and IgE-mediated diseases: Pilot or copilot? A narrative review. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2022, 18, 639–47.
6. Poddighe, D.; Vangelista, L. *Staphylococcus aureus* Infection and Persistence in Chronic Rhinosinusitis: Focus on Leukocidin ED. *Toxins* 2020, 12, 678.
7. De Loos, D.D.; Ronsmans, S.; Cornet, M.; Hellings, P.; Hox, V.; Fokkens, W.; Reitsma, S. Occupational exposure influences control of disease in patients with chronic rhinosinusitis. *Rhinol. J.* 2021, 59, 380–6.
8. Jung, S.M.; Kwak, J.H.; Kim, M.K.; Tae, K.; Cho, S.H.; Jeong, J.H. The Long-Term Effects of Budesonide Nasal Irrigation in Chronic Rhinosinusitis with Asthma. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 2690.
9. Chitsuthipakorn, W.; Kanjanawasee, D.; Hoang, M.P.; Seresirikachorn, K.; Snidvongs, K. Optimal Device and Regimen of Nasal Saline Treatment for Sinonasal Diseases: Systematic Review. *OTO Open* 2022, 6, 2473974X221105277
10. Leung, R.M.; Smith, T.L.; Kern, R.C.; Chandra, R.K.; Schlosser, R.J.; Harvey, R.J.; Conley, D.B.; Lee, J.M. Should Oral Corticosteroids be Used in Medical Therapy for Chronic Rhinosinusitis? A Risk Analysis. *Laryngoscope* 2020, 131, 473–81.
11. Chang, M.T.; Noel, J.; Ayoub, N.F.; Qian, Z.J.; Dholakia, S.; Nayak, J.V.; Patel, Z.M.; Hwang, P.H. Oral Corticosteroids Following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyposis. *AMA Otolaryngol. Neck Surg.* 2021, 147, 434.

АСТМА У ПОСЕБНИМ СТАЊИМА И КОМОРБИДИТЕТИ

Поједине популације пацијената са астмом или специфична стања захтевају посебан приступ или модификацију лечења астме који ће бити описани у овом поглављу.

А. АСТМА У ПОСЕБНИМ СТАЊИМА

АСТМА КОД ТРУДНИЦА

Астма је најчешћа хронична болест у трудноћи са преваленцом која износи 3-8%. Клинички ефекти трудноће на контролу астме су променљиви, али је доказано да лоше контролисана болест пре трудноће, лоша адхеренца на инхалаторну терапију пре и током трудноће, прекомерно повећање телесне тежине у првом триместру, конзумирање дувана и анксиозност представљају значајне факторе ризика за егзацербације. Егзацербације се најчешће јављају између 29. и 36. недеље гестације.

Егзацербације и лоша контрола астме током трудноће повезани су са лошијим исходима за мајку и плод у смислу повећања ризика од превременог порођаја, мале порођајне тежине плода, повећаног перинаталног морталитета и прееклампсије. Добро контролисана астма пре и током трудноће удружена је са малим ризицима (који не превазилазе ризике у општој популацији) од нежељених компликација за мајку и фетус.

Препорука 10.1.

Лечење астме у трудноћи значајно надмашује све потенцијалне ризике нежељених ефеката стандардних лекова за контролу и ублажавање симптома астме (Б, 3а). Престанак употребе ICS-а током трудноће је значајан фактор ризика за егзацербације болести (А, 1б), а не препоручује се ни смањивање дозе ICS-а код претходно добро контролисане астме током целог трајања трудноће (Доказ Д, 5). Веома је важно благовремено лечити све егзацербације како би се избегла хипоксија фетуса, што се постиже применом SABA, кисеоничне терапије и раном применом системских кортикостероида (Б, 2б).

Иако постоји општа забринутост због употребе било каквих лекова у трудноћи, предности лечења астме у трудноћи значајно надмашују све потенцијалне ризике уобичајених лекова за контролу и ублажавање симптома астме. Из тог разлога, употреба лекова за постизање добре контроле симптома и спречавање егзацербација оправдана је чак и када њихова безбедност у трудноћи није недвосмислено доказана. Употреба ICS-а, бета2-агониста и монтелукаста није повезана са повећаном инциденцом феталних абнормалности.

Респираторне инфекције треба пратити и адекватно лечити током трудноће.

За жене са тешком астмом, докази о употреби биолошке терапије током трудноће су оскудни. Регистрационе студије нису нашле доказе о повећаном ризику од великих конгениталних малформација када су мајке примале омализумаб током трудноће. Жене треба саветовати да потенцијални ризици повезани са изложеношћу биолошкој терапији током трудноће морају бити у равнотежи са ризицима од лоше контроле болести која може угрозити мајку и за плод.

ПЕРИМЕНСТРУАЛНА АСТМА

Код 20% жена у репродуктивном периоду астма може бити погоршана у пременструалној фази. Епидемиолошке студије показују да се чешће ради о женама које су старије животне доби, са тежим обликом астме, већим индексом телесне масе (BMI), дужим трајањем астме и код доказане преосетљивости на нестероидне антиинфламаторне лекове. Жене са перименструалном астмом чешће имају дисменореју, пременструални синдром, краће менструалне циклусе и дуже менструално крварење.

Препорука 10.2.

Лечење перименструалне астме подразумева, поред стандардне терапије и разматрање примене оралних контрацептива и/или антагониста леукотријенских рецептора (Д, 5).

Улога нивоа хормона и системске инфламације код ове групе пацијенткиња још увек није довољно разјашњена.

ПРОФЕСИОНАЛНА АСТМА

Препорука 10.3.

Професионална астма је астма која је изазвана експозицијом алергенима и/или иритансима на радном месту. За дијагнозу болести кључно је постојање доказа о директној узрочној вези између изложености на радном месту и развоја астме. Терапија подразумева потпуно избегавање узрочника и примену стандардних лекова за лечење астме (у првом реду инхалацијских кортикостероида) (Б, 2а).

Професионална астма је астма која је изазвана експозицијом алергенима и/или иритансима на радном месту. У индустријализованим земљама, професионални фактори су укључени у 9-15% свих случајева астме код одраслих, али се они често превиде. Професионална астма може бити узрокована имунолошким и неимунолошким механизмима.

- А. Имунолошки посредована професионална астма узрокована је хиперсензитивним реакцијама које могу бити IgE и Не-IgE (*Non-IgE*) реакције и карактерише их постојање периода латенције пре појаве симптома. Данас је идентификован велики број професионалних алергена који могу бити у распону од нискомолекуларних спојева до великих протеина (алергени на храну или животињске протеине, прашина од дрвета, фенол формалдехидне смоле, диизоцијанати у лепковима, епоксидна једињења у бојама у спреју, персулфат, ензими или средства за чишћење, алергени животиња, биљака, инсеката и гљивица и други).
- В. Неимунолошки механизми одговорни за професионалне болести дисајних путева јављају се након једнократног или вишеструког излагања високим концентрацијама иритирајућих материја.
- С. Треба узети у обзир и астму погоршану на раду, где је претходна или истовремена астма погоршана изложеношћу на радном месту.

Дијагнозу професионалне астме треба потврдити објективним тестирањем рано након њеног почетка. Постоји општа сагласност да је кључни елемент у дефинисању овог облика астме доказ директне узрочне везе између изложености на радном месту и развоја астме. Кључна терапијска мера је уклањање радника од излагања узрочнику и лечење инхалационим кортикостероидима, али она није увек изводљива. Алтернативне могуће мере су смањење изложености узрочницима, едукација радника и послодаваца и унапређење личне заштите опреме.

АСТМА У ГЕРИЈАТРИЈСКОЈ ПОПУЛАЦИЈИ

Функција плућа опада са старењем и дужим трајањем астме због смањене комплијансе зида грудног коша, смањене функције респираторних мишића, губитка еластицитета и ремоделовања дисајних путева. Старији пацијенти често не препознају симптоме астме и могу их приписати недостатку даха у склопу нормалног процеса старења или коморбидитетима као што су кардиоваскуларне болести и гојазност.

Детаљна анамнеза и физикални преглед у комбинацији са електрокардиограмом и рендгенским снимком срца и плућа помоћи ће у постављању адекватне дијагнозе. Мерење концентрације *brain natriuretic peptide* (BNP) у серуму и процена срчане функције ехокардиографским прегледом такође могу бити од помоћи. Код старијих пацијената са историјом конзумирања дуванског дима треба размишљати и о преклапању астме и ХОБП-а.

Препорука 10.4.

У геријатријској популацији, лечење астме и процена контроле болести захтевају и адекватну процену утицаја коморбидитета на симптоме астме, потенцијалну интеракцију осталих лекова са лековима за контролу болести, могућност адекватне примене инхалаторне терапије и могућности за бригу о себи (Д, 5).

Подаци о ефикасности лекова за астму код старијих особа су ограничени јер су ти пацијенти често искључени из клиничких испитивања. Нежељени ефекти лекова, као што су кардиотоксичност при примени бета2-агониста, појава хематома, остеопороза и катаракта при примени кортикостероида чешћи су код старијих пацијената. Старије пацијенте треба питати о свим другим лековима које користе и размотрити све потенцијалне интеракције. При избору адекватног инхалационог уређаја треба узети у обзир и факторе као што су артритис, мишићна слабост, оштећен вид и инспираторни проток .

АСТМА УДРУЖЕНА СА ХРОНИЧНОМ ОПСТРУКТИВНОМ БОЛЕШЋУ ПЛУЋА

Астму и ХОБП је понекад тешко разликовати у клиничкој пракси, посебно код старијих пацијената који су пушачи или бивши пушачи, а ова стања се неретко могу и преклапати. Глобална стратегија за дијагностику, лечење и превенцију ХОБП-а (ГОЛД) дефинише ХОБП на основу постојања хроничних респираторних симптома, изложености факторима ризика (међу којима је најзначајнији пушење) и пост-бронходилататорних вредности односа $FEV1/FVC < 0,7$. Клинички значајна пост-бронходилататорна реверзибилност која се види код астме ($FEV1 > 12\%$ и > 200 mL) се често може видети и код ХОБП-а. Ниске вредности дифузионог капацитета за угљен-моноксид чешће су код ХОБП-а а нормалне или благо повећане код астме.

Препорука 10.5.

Астма удружена са хроничном опструктивном болешћу плућа захтева правовремену дијагнозу обе болести ради примене адекватне терапије, с обзиром да ови пацијенти имају лошију прогнозу, чешће егзацербације, брже пропадање плућне функције и већи ризик од морталитета у односу на пацијенте са астмом (Д, 5).

Детаљна анамнеза и образац јављања симптома могу помоћи да се ови пацијенти разликују од оних са дуготрајном астмом који су развили перзистентну опструкцију протока ваздуха.

БРОНХООПСТРУКЦИЈА ИЗАЗВАНА НАПОРОМ И АСТМА КОД СПОРТИСТА

Бронхоопструкција изазвана напором (*exercise-induced bronchoconstriction*, EIB) дефинише се као акутни почетак бронхоопструкције који се јавља током или, чешће, неколико минута након започињања аеробног тренинга високог интензитета (>85% максималне добровољне вентилације). Бронхоспазам може настати и касније током вежбања, а уобичајено се спонтано повлачи у року од 60 минута. Иако се бронхоспазам јавља код 90% случајева лоше контролисане астме, EIB се може јавити и без осталих симптома астме, обично код врхунских спортиста након вишегодишњег интензивног тренинга. Интензиван тренинг је удружен са великом количином вентилације која укључује и повећану изложеност аерозагађивачима и алергенима као и стресогеним чиниоцима као што су хладан ваздух или удисање хлора у базенима. Осим тога, интензиван физички напор може утицати на имунолошку регулацију, доводећи до помака имуног одговора ка T2 лимфоцитима што је повезано са атопијом и склоношћу ка вирусним инфекцијама горњих дисајних путева.

Код спортиста, нарочито оних који се спортом баве професионално, повећана је преваленца разних респираторних обољења као што су астма, вежбањем индукован бронхоспазам, алергијски и неалергијски ринитис, хронични кашаљ, индуцибилна опструкција ларинкса и рекурентне респираторне инфекције. Хиперреактивност дисајних путева је честа код врхунских спортиста. Астма се код спортиста често карактерише слабом повезаношћу симптома и плућне функције, јер спортисти имају веће плућне волумене и експираторне протоке, слабију еозинофилну инфламацију у дисајним путевима, тежу контролу симптома и побољшање симптома након престанка тренирања.

Дијагнозу EIB и астме код спортиста треба потврдити тестовима плућне функције, обично бронхопровокационим тестом (индиректним, директним или мерењем плућне функције при физичком напору). Код ове популације болесника морају се искључити стања која могу имитирати астму или бити удружена са њом, као што су ринитис, индуцибилна ларингеална опструкција, дисфункционално дисање и срчана обољења.

Препорука 10.6.

Бронхоконстрикција изазвана напором захтева примену нефармаколошких превентивних стратегија које укључују постепено загревање пре вежби високог интензитета и ношење маске за лице у случајевима високе изложености аерозагађењу, алергенима и хладном ваздуху. Од фармаколошке терапије препоручује се примена ICS-формотерола 15 минута пре физичке активности или примена антагониста леукотријенских рецептора, уз редовну терапију астме према важећим смерницама код пацијената који имају доказану астму (Б, 2а).

Бета2-агонисти кратког дејства (SABA) дуго су били лекови првог избора за превенцију EIB. Међутим, редовна употреба само SABA (без ICS-а) умањује ефикасност бронходилатације и повећава преосетљивост дисајних путева, због чега се саветује истовремена примена ICS-а. Новија истраживања показују да је примена ICS-формотерола добра алтернатива са истом ефикасношћу као и примена SABA.

Антагонисти леукотријенских рецептора (LTRA) укључени су у патофизиолошке механизме настанка EIB, али су мање ефикасни од SABA уз ICS-а или ICS-формотерола пре вежбања. Њихову примену треба размотрити код пацијената са истовремено присутним алергијским ринитисом. Такође, Светска антидопинг агенција не ограничава примену LTRA.

У ретким случајевима у којима терапија не даје резултате потребно је размотрити забрану бављења професионални спортом.

ХИРУРГИЈА И АСТМА

Нема довољно доказа да код пацијената са астмом постоји повећан периоперативни ризик. Учесталост тешког бронхоспазма периоперативно је релативно ниска, али може бити животну угрожавајућа уколико се јави. Веома је тешко предвидети који пацијент ће одреаговати појавом клинички значајног бронхоспазма током и након хируршке интервенције.

Препорука 10.7.

Код селективних оперативних захвата, потребно је преоперативно обезбедити добру контролу астме, и то нарочито код пацијената са тешком астмом, неконтролисаним симптомима, историјом честих егзацербација или код оних са перзистентном опструкцијом протока ваздуха (Б,2б). Пацијенти који су на дуготрајној терапији високим дозама ICS-а или су примали OCS дуже од 2 недеље током претходних 6 месеци у периоперативном периоду требало би да буду третирани хидрокортизоном с обзиром да су у повишеном ризику од настанка адреналне кризе (Б, 2а).

Код пацијената који захтевају хитно оперативно лечење мора се упоредити ризик од извођења оперативног захвата без претходног успостављања добре контроле симптома астме наспрот последицама одлагања хитне интервенције.

За све пацијенте је веома важно да своју уобичајену терапију за контролу симптома астме користе редовно током периоперативног периода.

Б. КОМОРБИДИТЕТИ

Коморбидитети су често присутни код пацијената са астмом, нарочито код вишегодишњег трајања болести или код пацијената са астмом тешком за лечење и тешком астмом. Присуство коморбидитета може отежавати дијагнозу болести и њену контролу и лечење, а има и знатан утицај на квалитет живота пацијената са астмом. Веома је важно правовремено откривање и адекватно лечење коморбидитета, будући да они доприносе тежини симптома, егзацербацијама и лошим исходима лечења.

Коморбидитети као што су ринитис, риносинуситис и носна полипоза описани су у поглављу „Болест горњих дисајних путева и астма”.

ГАСТРОЕЗОФАГАЛНА РЕФЛУКСНА БОЛЕСТ

Гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) обухвата симптоме или компликације крајњих органа које су резултат рефлукса желудачног садржаја у једњак или даље у усну дупљу, ларинкс или плућа, што је процес који се назива екстра-езофагеални рефлукс (ЕОР) или ларингофарингеални рефлукс. Типични симптоми су горушица, регургитација киселог садржаја и бол у епигастријуму, док у атипичне или екстра-езофагеалне симптоме спадају дисфонија, глобус фарингеус, ларингитис, перипрандијални или упорни кашаљ, бол у грудима и промуклост.

Епидемиолошки подаци сугеришу да се ГЕРБ јавља код између 30% и 80% оболелих од астме. Гастроезофагална рефлуксна болест је идентификована као фактор ризика за егзацербације болести, док је њен утицај на лошу контролу и даље контроверзан. Неки од лекова који се користе у терапији астме могу погоршати ГЕРБ, па тако бронходилататори смањују тонус доњег сфинктера једњака док системски кортикостероиди повећавају производњу желудачне киселине. Гастроезофагална рефлуксна болест је такође честа компликација у трудноћи и чешћа је код трудница са астмом.

Код пацијената са астмом треба посумњати на ГЕРБ ако се симптоми астме погоршају након конзумирања одређених намирница као што су алкохол, пеперминт, кафа и друге, или уколико се након конзумације киселих пића и хране или после обилног obroка јављају кашаљ или отежано дисање. Остали симптоми који могу указивати на ГЕРБ су преовлађивање ноћних симптома и необјашњива дентална ерозија.

ГЕРБ може представљати дијагностички проблем, нарочито када су присутни атипични или екстраезофагеални симптоми. Код пацијената са типичним симптомима препоручује се примена емпиријске терапије, док је за потврду дијагнозе потребан ендоскопски преглед или 24-часовни рН мониторинг.

Препорука 10.8.

Симптоматска рефлуксна болест може се лечити применом инхибитора протонске пумпе и другим видовима антирефлуксне терапије као што су адекватна лична хигијена или измене у начину исхране. Пацијенте са лоше контролисаном астмом без присутних симптома ГЕРБ-а не би требало лечити антирефлуксном терапијом (Б, 2б).

Емпиријска терапија обухвата примену инхибитора протонске пумпе два пута дневно уз остале мере лечења као што су губитак телесне масе, смањење конзумирања алкохола, цигарета и кафе, подизање узглавља кревета и давање савета о конзумирању мање обимних obroка и уздржавању од obroка најмање 2-3 сата пре спавања.

ГОЈАЗНОСТ

Међусобна веза између гојазности и астме произилази из сложене интеракције биолошких, физиолошких и фактора средине и може се објаснити различитим типовима инфламације.

Астма је чешћа код гојазних него нормално ухрањених и потхрањених пацијената. Ризик од настанка астме расте са повећањем индекса телесне масе (BMI) и повећан је за 1,4 пута у адулној популацији са BMI од 30,0 до 34,9 кг/м² и 2,5 пута код BMI од 50 кг/м² и више. Са друге стране, астма представља фактор ризика за развој гојазности, нарочито код адулtnих пацијената са рано насталом астмом у детињству.

Код гојазних пацијената теже се постиже добра контрола астме, делом због проинфламаторних цитокина које излучују адипоцити, често присутних коморбидитета (опструктивна апнеја, рефлуксна болест) и механичких фактора, а улогу играју и недостатак кондиције и смањење плућних волумена због абдоминалне гојазности који доприносе диспнеји. Код свих пацијената са астмом се саветује одређивање и праћење BMI.

Гојазност има минималан утицај на спирометријске вредности и трансфер гасова, осим код екстремне гојазности која може довести до смањења комплијансе плућа и зида грудног коша, што се манифестује рестриктивним поремећајем вентилације.

Лечење гојазних пацијената се не разликује од лечења осталих пацијената са астмом: ICS су лекови избора, али њихов ефекат може бити смањен због доминантно неееозинофилне инфламације. Губитак телесне масе од 5-10% може довести до побољшања контроле астме и квалитета живота.

Препорука 10.9.

Код гојазних пацијената са астмом у план лечења треба укључити смањење телесне масе који може побољшати контролу астме, плућну функцију и целокупно здравствено стање и додатно смањити потребу за лековима. Код екстремне гојазности, најзапаженији резултати виђени су након баријатријске хирургије(Б, 2а).

ОПСТРУКТИВНА АПНЕЈА ТОКОМ СНА

Узроци развоја опструктивне апнеје током сна (*Obstructive Sleep Apnoea, OSA*) међу старосним групама су различити: код деце су увећани аденоиди и крајници и зачепљење носа примарни разлози, док је код одраслих примарни узрок комбинација етиолошких фактора као што су анатомске варијације, старост, мушки пол, етничке разлике и гојазност који могу довести до повећаног потенцијала колапса мишића ждрела. Пушење, дијабетес, хипотиреоза, конзумирање алкохола и употреба лекова такође су фактори који доприносе развоју OSA.

Описана су два механизма путем којих OSA може утицати на контролу астме, и то повећање неутрофилне упале дисајних путева или активација нерва вагуса из колапсираног ждрела, што доводи до повећане бронхијалне хиперреактивности.

Опструктивна апнеја током сна се карактерише потпуном или делимичном опструкцијом горњих дисајних путева током спавања, што доводи до лошег квалитета сна са симптомима као што су кратка пароксизмална ноћна диспнеја, отежано дисање током спавања, поспаност током дана, депресија и губитак памћења. Опструктивна апнеја током сна такође може погоршати или опонашати симптоме астме, а повезана је и са тежим егзацербацијама и лошијом контролом астме.

За скрининг болести се користе упитници као што су *Epworth Sleepiness Scale (ESS)*, *STOP-BANG* и *Berlin Questionnaire*, док се дијагноза поставља на основу полисомнографије која је златни стандард. С обзиром да је полисомнографија могућа само у специјализованим центрима и није широко доступна, пулсна оксиметрија током ноћи се може користити као помоћна дијагностичка метода. Посебну пажњу треба посветити скринингу OSA код деце са астмом и коегзистирајућим алергијским ринитисом, као и код аденотонзиларне хипертрофије.

Препорука 10.10.

Код пацијената са астмом и доказаном опструктивном апнејом саветује се употреба апарата са континуираним позитивним притиском (*Continuous Positive Airway Pressure, CPAP*). Лечење опструктивне апнеје доводи до значајног смањења умерених егзацербација астме након 6 месеци континуиране примене и значајног побољшања контроле болести (A, 1a).

ДИСФУНКЦИЈА ГЛАСНИХ ЖИЦА

Препорука 10.11.

Дисфункција гласних жица (*Vocal Cord Dysfunction, VCD*) представља поремећај функције ларинкса изазван спољним утицајима кога карактерише абнормална адулација гласних жица током респираторног циклуса уз појаву опструкције на нивоу ларинкса (Д, 5). Златни стандард у дијагностици је ендоскопски преглед са директном визуелизацијом гласних жица путем ларингоскопије (A, 1a). Терапија говора је основна мера лечења (A, 1a).

Дисфункција гласних жица (*Vocal Cord Dysfunction, VCD*) која се још назива и индуцибилна опструкција ларинкса (*Inducible Laryngeal Obstruction, ILO*) представља поремећај који се карактерише абнормалном адулацијом гласних жица током респираторног циклуса (посебно током фазе инспирације), што доводи до опструкције протоку ваздуха на нивоу ларинкса. Овај поремећај је типично изазван спољним окидачима.

Преваленцу болести је тешко одредити јер се ради о динамичном, епизодном стању које се неретко погрешно дијагностикује, док су знаци болести често одсутни током стандардног лекарског прегледа. Према доступним подацима, ларингоскопски доказана преваленца VCD-а код пацијената са астмом износи и до 19%.

Симптоми болести су неспецифични и укључују повремену појаву промуклости, дисфоније и „пискања“ високог тоналитета, осећај стезања у горњем делу груди и осећај присуства безболне квржице или страног тела у грлу (глобус фарингеус), а неретко се јављају кашаљ и недостатак ваздуха. Симптоми могу бити изазвани респираторним или ларингеалним иритансима, физичким вежбама, анксиозношћу или чак честом употребом инхалаторне терапије. Ови симптоми се преклапају са симптомима астме, што може довести до отежане дијагнозе и погрешне процене тежине астме.

Сумња на постојање VCD-а се може поставити током спирометријског прегледа, када се у инспираторном делу кривуље види типично заравњење кривуље, а златни стандард у дијагностици је ендоскопски преглед са директном визуализацијом гласних жица путем ларингоскопије.

При постављању дијагнозе VCD-а важно је искључити постојање трахеобронхијалних или субглотичних тумора или субглотичне стенозе. Код свих пацијента са лошом контролом астме, честим егзацербацијама или неадекватним одговором на терапију треба испитати постојање функционалних поремећаја на нивоу ларинкса. У скринингу од помоћи могу бити и разни упитници, од којих се најчешће користи Питсбуршки индекс VCD-а који има добру предиктивну вредност.

Лечење VCD-а подразумева мултидисциплинарни приступ. Терапија говора је основни вид лечења, а остале терапијске могућности подразумевају примену психотерапије, континуираног позитивног притиска у дисајним путевима (CPAP) и веома ретко, у рефракторним случајевима, убризгавање токсина Клостридијума ботулинума у мишиће ларинкса. Идентификовање и успешно лечење VCD-а може имати значајну улогу у лечењу астме, јер пацијенти веома често због VCD-а прекомерно користе краткоделујуће бронходилататоре.

АНКСИОЗНОСТ И ДЕПРЕСИЈА

Постоји велики број доказа који указују на то да је психолошка дисфункција чешћа код особа са астмом у односу на општу популацију, али њу лекари недовољно често препознају.

Анксиозност и депресија су повезане са лошим исходима астме, као што су лоша контрола болести, нарушен квалитет живота, лоша адхеренца на прописану инхалаторну терапију, чешће коришћење здравствених ресурса, повећани здравствени трошкови, мање успешно лечење и повећане стопе хоспитализације. Анксиозност се повезује са повећаном употребом лекова за брзо отклањање тегоба у астми без обзира на плућну функцију или објективне мере тежине болести. Симптоми астме, а посебно перцепција недостатка даха, доживљавају се много интензивније код људи са психолошким коморбидитетима, независно од тежине астме и других фактора. Психолошки коморбидитети могу бити повезани чак и са повећаним морталитетом од астме.

Препорука 10.12.

Психолошка дисфункција и поремећаји расположења чешћи су код особа са астмом у односу на општу популацију. Психотерапија се саветује код свих пацијената са поремећајем расположења и знацима анксиозности и депресије, док су код појачаног испољавања симптома неопходне психијатријска евалуација и евентуална примена медикаментозне терапије. Адекватно лечење анксиозности и депресије доводи до боље контроле астме, боље адхеренце и смањења учесталости егзацербација (А, 1а).

Потребна је рана дијагностика психолошких коморбидитета нарочито код пацијената који немају добру контролу болести и имају честе егзацербације, као и њихово правовремено лечење.

КАШАЉ ВАРИЈАНТА АСТМЕ

Кашаљ варијанта астме (*Cough Variant Asthma*, CVA) дефинише се као астма у којој је једини присутни симптом изоловани хронични, суви, непродуктивни кашаљ, који се смањује на терапију бронходилататорима и/или инхалационим кортикостероидима. Кашаљ се може јавити годинама пре постављања дијагнозе болести и обично значајно нарушава квалитет живота пацијената. Око 30% пацијената са CVA на крају развије типичне симптоме астме.

Премда тачни патофизиолошки механизам није познат, сматра се да CVA може бити последица бронхоконстрикције посредоване преко брзо адаптивних рецептора, али не и Ц-влакана. У поређењу са класичном астмом, CVA показује сличне нивое еозинофилне инфламације дисајних путева, блажи степен бронхијалне хиперреактивности и блажи степен ремоделовања које настаје као последица инфламације али и дуготрајне механичке стимулације кашљањем.

Препорука 10.13.

Кашаљ варијанта астме се дефинише као астма у којој је једини присутни симптом изоловани хронични кашаљ, уз постојање еозинофилне инфламације и бронхијалне хиперреактивности, али без осталих симптома астме (Д, 5). Прву линију лечења представљају ICS, а у случају лоше контроле болести саветује се повећање дозе ICS-а или увођење антагониста леукотријенских рецептора. Лечење се може спроводити и комбинацијом ICS-формотерола (Д, 5).

Препоручује се лечење CVA раним увођењем ICS-а (слично као код класичне астме) због присуства еозинофилне инфламације и ремоделовања. Антагонисти леукотријенских рецептора показују инхибиторне ефекте на еозинофилну инфламацију али смањују и сензитивност рефлекса кашља. Нема јасних доказа о антитусивном ефекту бета-агониста и антихистаминика. Комбинације ICS-формотерола испољавају антитусивне ефекте, али је мало вероватно да ће модулирати рефлекс кашља.

НЕАСТМАТИЧНИ ЕОЗИНОФИЛНИ БРОНХИТИС

Препорука 10.14.

Неастматични еозинофилни бронхитис се карактерише хроничним упорним сувим или мање продуктивним кашљем уз присуство еозинофилије у бронхијалној слузници, без бронхијалне хиперреактивности и доказане опструкције дисајних путева. Инхалациони кортикостероиди представљају прву линију лечења, а у случају њиховог неуспеха препоручује се повећање дозе ICS-а или увођење антагониста леукотријенских рецептора (Б, 3а).

Етиологија болести је још увек недовољно разјашњена, а сматра се да утицај има изложеност алергенима и иритансима. Дијагноза се заснива на клиничкој слици, налазима плућне функције и одређивању еозинофила у спутуму или индукованом спутуму. Пре постављања дијагнозе неопходно је искључити друге узроке кашља (синдром постназалног секрета, астма, гастроезофагеални рефлукс). Тегобе могу проћи спонтано или се могу јављати упорни вишегодишњи релапси кашља, ређе прогредира до астме или хроничне опструктивне болести плућа. Инхалаторна антиинфламаторна терапија је основна терапијска мера, у ретким случајевима може бити потребно дуготрајно лечење оралним кортикостероидима, а у новије време се разматра и примена анти IL-5 биолошких лекова. Уколико је еозинофилни бронхитис последица професионалне изложености или удисања алергена, неопходно је предузимање одговарајућих заштитних мера.

Литература:

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024.
2. Kaplan A, Szeffle SJ, Halpin DM. Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *Primary Care Respiratory Medicine Review*:2020; 30:36.
3. Wilson KC, Gould MK, Krishnan JA, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report. A framework for addressing multimorbidity in clinical practice guidelines for pulmonary disease, critical illness, and sleep disorders. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: S12-21.
4. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 302-313.
5. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:1169.
6. Koebnick C, Fischer H, Daley MF, et al. Interacting effects of obesity, race, ethnicity and sex on the incidence and control of adult-onset asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; 12:50.
7. Kanagalingam S, Shehab SS, Kaminsky DA, et al. Effect of obesity on sinonasal disease in asthma. *J Asthma* 2018; 55:525.
8. Kopsaftis Z, Yap HS, Tin KS, et al. Pharmacological and surgical interventions for the treatment of gastroesophageal reflux in adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 5: CD001496.
9. Kolarov Violeta. Astma, anksioznost i depresija-put u dva pravca. Monografija. Biblioteka Educatio 2023.
10. Ye G, Baldwin DS, Hou R. Anxiety in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2021; 51: 11-20.
11. Parry GD, Cooper CL, Moore JM, et al. Cognitive behavioural intervention for adults with anxiety complications of asthma: prospective randomised trial. *Respiratory medicine* 2012; 106: 802-810.
12. Murphy VE, Jensen ME, Powell H, Gibson PG. Influence of Maternal Body Mass Index and Macrophage Activation on Asthma Exacerbations in Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:981.
13. Bokern MP, Robijn AL, Jensen ME, et al. Factors Associated with Asthma Exacerbations During Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9:4343.
14. Sanchez-Ramos JL, Pereira-Vega AR, Alvarado-Gomez F, et al. Risk factors for premenstrual asthma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med* 2017; 11: 57-72
15. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, et al. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy* 2015; 70: 828-835.
16. Zugic V, Mujovic N, Hromis S, Jankovic J, Drvenica M, Perovic A, Kopitovic I, Ilic A, Nikolic D. Pattern of Response to Bronchial Challenge with Histamine in Patients with Non-Atopic Cough-Variant and Classic Asthma. *J Clin Med*. 2018;7(7):174. doi: 10.3390/jcm7070174.
17. Côté A, Russell RJ, Boulet LP, et al. Managing Chronic Cough Due to Asthma and NAEB in Adults and Adolescents: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020;158:68-96.
18. BRISTER, Danica Lee. Eosinophilic bronchitis – Chronic cough with a treatable trait. *Medical Research Archives*, [S.l.]. 2024. ISSN 2375-1924.
19. Yıldız T, Dülger S. Non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Turk Thorac J* 2018; 19: 41-5.

ПОСТУПЦИ У ПРИМАРНОЈ ЗДРАВСТВЕНОЈ ЗАШТИТИ И ЕДУКАЦИЈА

Иако у Србији пулмолози односно алерголози дијагнозирају астму и лече и прате оболеле од астме, улога изабраног лекара у примарној здравственој заштити у збрињавању ових пацијената је од изузетног значаја. Најзначајнији поступци на нивоу примарне здравствене заштите су:

- постављање сумње на постојање астме,
- препознавање лоше контролисане болести и ризика од погоршања,
- учешће у едукацији пацијената.

Препорука 11.1.

Изабрани лекари примарне здравствене заштите имају значајну улогу у постављању сумње на постојање астме на основу типичних симптома (недостатак даха, свирање у грудима, тескоба у грудима, кашаљ) и упућивању пацијената на преглед пулмологу ради постављања дефинитвне дијагнозе односно објективне потврде постојања болести на основу тестова плућне функције (Б, За).

Када лекар у примарној здравственој заштити треба да посумња на постојање астме?

Уколико пацијент има више од једног типичног симптома астме, као што су недостатак даха, свирање у грудима, тескоба у грудном кошу или кашаљ, увек треба посумњати да пацијент има астму. Сваки потврдан одговор на следећа питања повећава вероватноћу постојања болести, и тада је потребно упутити пацијента пулмологу.

Да ли су тегобе варијабилне?

Симптоми астме могу варирати кроз време, што значи да могу бити одсутни недељама, месецима, понекад и годинама, а онда се могу се потпуно изненада поново појавити. Симптоми астме могу варирати и у свом интензитету. Тако пацијент са астмом може имати веома благе симптоме, а понекад симптоми могу бити врло интензивни и захтевати да пацијент хитно потражи медицинску помоћ.

Да ли су тегобе присутне и израженије ноћу или рано ујутру?

Појава отежаног дисања и свирања у грудима током ноћи и рано ујутру повећава вероватноћу постојања астме.

Да ли тегобе изазива нешто, нпр. полени, кућна прашина, вирусне инфекције, смех, физичка активност, промене времена, неки иританси попут дуванског дима или јаких мириса?

Да ли неко у породици болује од астме или других алергијских болести (алергијског ринитиса или екцема) или сам пацијент има или је раније имао симптоме алергијских болести?

Уколико пацијент има позитивну породичну анамнезу у правцу астме или других алергијских болести, већа је вероватноћа да ће се и код њега појавити та болест. Исто тако, ако је пацијент, примера ради, у детињству имао алергијске болести или честе бронхитисе, повећава се вероватноћа за обољевање и касније у животу. Уколико пацијент има алергијски ринитис, појава симптома типичних за астму врло често указује на развој ове болести.

Препорука 11.2.

Изабрани лекари имају улогу у праћењу пацијената са добро контролисаном астмом (Д, 5).

Контрола астме подразумева контролу симптома и контролу будућих ризика. Добро контролисана астма у погледу симптома подразумева да пацијент нема симптоме током дана и ноћи и да нема потребу за лековима за брзо олакшање тегоба, односно да симптоме и потребу за наведеним лековима има ретко - ређе од два пута недељно – односно да нема ноћна буђења због симптома астме и да му астма не ремети дневне активности (видети Табелу 11.1).

Табела 11.1. Критеријуми за контролу астме

Контрола астме се дефинише као степен до којег су манифестације астме редуковане или потпуно уклоњене лечењем.

Контрола астме има два домена од којих оба морају бити задовољена:

1. **Контрола симптома** укључује присуство дневних симптома, ноћног буђења због астме, потребу за риливерима и присуство ограничења у дневним активностима због астме.
2. **Контрола будућих ризика** укључује ризик од егзацербација, нежељених ефеката фармакотерапије и губитка плућне функције.

Напомена: риливери: лекови за брзо отклањање симптома (SABA,SAMA, ICS-формотерол)

Препорука 11.3.

Изабрани лекари имају улогу у идентификовању пацијената који имају ризик од лоше контроле болести и погоршања. Ризици су повећани код пацијената који имају: прекомерну примену краткоделујућих бронходилататора, лошу адхеренцу на препоручену инхалаторну терапију кортикостероидима, изложеност иритансима и алергенима и честу употребу оралних кортикостероида (А, 1а).

Како у примарној здравственој заштити препознати лоше контролисану астму?

За процену контроле астме у примарној здравственој заштити може се користити поједностављена шема од четири питања, где, уколико је само једна констатација тачна, лекар може закључити да астма није добро контролисана (видети Табелу 11.2). Када се установи лоша контрола астме, пре него што упути пацијента пулмологу изабрани лекар треба да провери адхеренцу, односно да ли пацијент користи препоручену терапију и технику примене инхалаторне терапије.

Табела 11.2. Брза процена недовољно контролисане астме

Само један потврдан одговор на једно од четири наведена питања указује на недовољну контролу астме.

Симптоми астме чешћи од два пута недељно	Да	Не
Ноћна буђења због симптома астме	Да	Не
Примена SABA чешће од два пута недељно	Да	Не
Ограничење дневних активности због астме	Да	Не

Напомена: SABA: краткоделујући бета-2 агонисти, лекови за брзо отклањање симптома

Како препознати да ли пацијент има ризик од погоршања?

Највећи ризик од погоршања имају пацијенти који имају историју погоршања у претходној години, они не користе препоручену терапију, пацијенти са лошом техником инхалације, као и пацијенти са хроничним синузитисом и пушачи. Сви наведени фактори ризика могу се проценити у примарној здравственој заштити. Треба искористити сваку посету за процену контроле болести и ризика од погоршања.

За брзу и једноставну процену ризика од погоршања изабраним лекарима могу послужити следеће чињенице: уколико пацијенту преписујете више од три канистера лека за брзо олакшање тегоба годишње (SABA) или више од једног канистера месечно и/или пацијент не користи инхалаторне кортикостероиде у терапији сматра се да постоји ризик од погоршања астме и захтева се упућивање пулмологу (видети Табелу 11.3).

Табела 11.3. Брза процена ризика од погоршања

Само један потврдан одговор на наведену констатацију указује на ризик од погоршања.		
Пацијенту преписујете више од 1 канистера SABA месечно односно више од 3 канистера годишње	Да	Не
Пацијент не користи инхалаторне кортикостероиде у терапији	Да	Не

Напомена: SABA: краткоделујући бета-2 агонисти, лекови за брзо отклањање симптома

Едукација пацијената са астмом и улога изабраних лекара

Едукација пацијената је континуиран процес који треба да почне одмах по постављању дијагнозе и траје током целог процеса лечења.

Најважнији сегменти едукације обухватају:

- пружање информација о болести,
- едукацију о правилној техници примене лека,
- едукацију о начинима да се провери и побољша адхеренца,
- обуку за самозбрињавање.

Препорука 11.4.

Едукација пацијената је неопходна за успешно лечење астме. Добра комуникација између лекара и пацијента је основа за добар исход лечења (Б, 2б). Едукацију могу спроводити здравствени радници, укључујући и фармацеуте и медицинске сестре/техничаре (А, 2б).

Пацијенту треба пружити кључне информације о болести. Лекар треба да буде у стању да процени ниво здравствене писмености пацијента и да, користећи једноставне реченице, избегавајући медицинске изразе и причајући споро на сликовит начин покуша да помогне пацијенту да разуме од чега болује и схвати важност примене терапије онако како је препоручено.

На пример: пацијенту се може сликовито објаснити да, када болује од астме, има осетљиве дисајне путеве који се повремено у одређеним ситуацијама могу озбиљно сузити и отежати дисање и да је зато важно узимати препоручену терапију да би се избегли напади отежаног дисања. Нарочито је важно нагласити значај примене контролер терапије (инхалаторни кортикостероиди) онако како је

препоручено и улогу лекова за брзо олакшање тегоба. Треба посебно нагласити да су инхалаторни кортикостероиди основни лекови за лечење астме, а да се лекови за брзо олакшање тегоба користе само у случају погоршања и да њихова честа примена значи лоше контролисану астму и носи ризик од погоршања. Препорука је да разговор лекара и пацијента буде у форми дијалога, потребно је укључити пацијента у разговор односно створити атмосферу у којој пацијенту неће бити непријатно да пита све оно што не разуме, што га брине или око чега има дилему.

Примери начина комуникације изнесени су у форми следећих реченица:

- Многи пацијенти се не осећају довољно слободно да питају ако нешто нису разумели или ако их нешто брине. Будите слободни и питајте све што желите.
- Сада имате прилику да питате све што вас занима или брине.
- Заказаћемо вам контролни преглед у наредном периоду. Сва питања која будете имали можете записати па ћемо покушати заједно да решимо ваше дилеме.

Препорука 11.5.

Правилна техника инхалације директно је повезана са добром контролом астме. Провера начина примене инхалера и исправка уочених грешака применом стандардизованих упутстава за сваки тип инхалера траје 2-3 минута и води бољој контроли астме (А, 1а).

Важна компонента едукације је обучавање пацијента за правилну примену инхалаторне терапије. Астма је болест код које се лекови у највећем броју случајева примењују инхалаторним путем, односно удисањем. Такав пут примене захтева обуку пацијената јер је неправилна примена инхалера чест разлог лоше контроле болести, погоршања и настанка нежељених ефеката лекова. Иако је већина пулмолога свесна да без правилне примене лекова нема успешног лечења астме, у пракси се недовољна пажња посвећује обуци за правилну примену инхалера. Резултат тога је чињеница да већина пацијената (до 70-80%) не уме правилно да користи инхалер.

Постоје три основна типа уређаја за инхалацију. То су мерно-дозни инхалери под притиском (*Pressurised Meter Dose Inhaler*, рMDI), инхалери сувог праха (*Dry Powder Inhaler*, DPI) и инхалери са фином маглицом (*Soft Mist Inhaler*, SMI).

Стратегије које могу побољшати овај аспект лечења су следеће и одвијају се на различитим нивоима лечења:

Избор инхалера

Инхалер бира пулмолог приликом прописивања одређене терапије за астму. Поједини инхалери могу бити неадекватни, због чега је потребно водити рачуна о следећем:

- Пацијент треба да може и уме да користи преписани инхалер. Постојање придружених болести и стања може онемогућити пацијента да правилно користи одређени тип инхалера (примера ради, код пацијената са артритисом нису погодни рMDI инхалери који захтевају значајно учешће афицираних зглобова).
- У избор инхалера треба укључити и пацијента: потребно је демонстрирати му технику примене сваког инхалера и предочити његову цену. Мерно-дозне инхалере је потребно препоручити уз коморе, чиме се побољшава испорука лека и смањује могућност нежељених ефеката лечења (као што је орална кандидијаза код примене инхалацијских кортикостероида).
- Пожељно је да пацијенти (уколико је могуће) имају један тип инхалера. Више различитих уређаја додатно збуњује пацијенте.

Приликом демонстрације примене инхалатора:

- Користити плацебо инхалер, а након иницијалне демонстрације дати пацијенту да пред лекаром понови поступак. Идеално би било да прву демонстрацију изведе пулмолог односно лекар који је преписао лек, при чему треба питати пацијента да ли је разумео како треба да користи лек. Ако није, поновити демонстрацију и до два или три пута. Уколико лекар и након неколико демонстрација процени да пацијент не уме да користи инхалер преписати други тип инхалера.

Техника примене инхалера

Код примене инхалера пре удисања лека потребно је прво лагано издахнути ваздух из плућа кроз лако стиснуте усне а потом уснама добро обухватити усник инхалера и удахнути. За сваки тип инхалера постоји одређен начин припреме и ослобађања дозе, као и специфичан начин удисања. Након удаха инхалер се извади из уста и дах се задржи неколико секунди, а потом се ваздух лагано издахне кроз нос или лако стиснуте усне.

Код инхалера рМДИ, удах треба да буде дубок и спор и да започне истог момента када и ослобађање дозе лека. Доза се ослобађа притиском на врх инхалера. Најчешћа грешка која се прави приликом примене типа рМДИ јесте лоша координација између момента започињања удаха и ослобађања дозе, што би требало да се деси истовремено. На овај корак зато треба обратити посебну пажњу приликом демонстрације и касније током провере технике примене.

Код инхалера DPI, удах треба да буде снажан и брз. Доза се код типа DPI припрема пре удисања извођењем маневра који је за сваки тип инхалера специфичан.

Примена инхалера типа SMI слична је примени уређаја рМДИ: удах је потребно да буде дубок и спор и да започне у моменту ослобађања дозе, што се постиже притиском на дугме на уређају.

Приликом контролних прегледа

- Тражити да на контролне прегледе пацијенти доносе свој инхалер и покажу технику његове примене. Пацијенту се може рећи да не треба да му буде непријатно јер се не проверава његово знање већ да ли га је медицински радник добро обучио да правилно користи инхалер. Ако лекар уочи грешку, треба да је исправи. Осим пулмолога, технику примене инхалера могу контролисати изабрани лекари, медицинске сестре/техничари и фармацеути.

Препорука 11.6.

Лоша адхеренца је неузимање терапије на начин договорен између лекара и пацијента. Око 50% пацијената који болују од астме већину времена не узима терапију на препоручен начин (Б 2).

Први задатак лекара је да идентификује лошу адхеренцу, што ће најбоље постићи отвореним разговором са пацијентом, на пример постављањем питања којим се пацијент не осуђује и у коме се полази од чињенице да велики број пацијента не користи терапију онако како је саветовано. Препорука је да се разговор о адхеренци не започне питањем „Да ли користите прописану терапију?“, већ да се пацијент замоли да лекару наведе називе лекова које користи и колико пута дневно их користи. Лоша адхеренца се може открити и увидом у електронски картон пацијента. Провера података из електронских база зависи од информационих система здравствених установа.

Након идентификовања проблема, потребно је утврдити разлог лоше адхеренце. Узроци лоше адхеренце су бројни, и могу бити ненамерни и намерни. У ненамерне узроке спадају заборавност, одсуство дневне рутине, цена лека и неспоразуми везани за начин примене лека. Најчешћи намерни узроци лоше адхеренце су перцепција пацијента да му лек није потребан, забринутост о нежељеним ефектима лека, порицање постојања астме, незадовољство лекаром и други.

У зависности од разлога лоше адхеренце, лекар треба да нађе најбољи начин за њено превазилажење. Лекар може утицати на побољшање и одржавање адхеренце:

- преписивањем једне врсте уређаја са једноставним режимом дозирања, односно прописивањем уређаја који ће пацијент моћи да приушти,
- активирањем различитих електронских подсетника за узимање дозе лека,
- давањем пацијенту активне улоге у процесу лечења, почевши од доношења заједничких одлука о избору уређаја и режима дозирања до отвореног разговора у коме ће пацијент моћи да изнесе своја очекивања, страхове и друго, а лекар покушати да едукацијом о болести и суштини терапије убеди пацијента у значај примене препорученог терапијског режима.

Препорука 11.7.

Обука пацијената за самозбрињавање драматично умањује погоршања астме код одраслих. Она подразумева обуку пацијената за праћење симптома, обезбеђивање писменог акционог плана на основу кога ће пацијент знати да препозна погоршања и тачно које поступке треба да примени у тим случајевима односно редовну процену контроле астме и примене терапије од стране лекара (А, 1а).

Значајни део едукације представља обука пацијента за самозбрињавање, што подразумева његову активну улогу у процесу лечења. Она значајно редукује погоршања и обухвата три сегмента:

1. Обука пацијената да прате и бележе своје симптоме и предузму одређене поступке у случају погоршања.
2. Акциони астма план представља основу самозбрињавања и треба га понудити сваком пацијенту, Препорука је да план буде у писменој, сликовитој форми и буде персонализован а не уопштен. Он треба да садржи информације на основу којих ће пацијент умети да препозна симптоме погоршања и јасне инструкције о корацима које треба да предузме у тим случајевима. План треба да садржи податке о томе коју контролер терапију пацијент користи, уз навођење дозе и учесталости примене, као и коју терапију пацијент треба да користи у случају да препозна симптоме погоршања односно када треба да затражи медицинску помоћ. План треба да садржи име пацијента и лекара, као и бројеве телефона службе ХМП којој пацијент може да се обрати у случају потребе.
3. Трећа компонента самозбрињавања обухвата одлазак на редовне периодичне контроле лекара. На контролама би требало пацијенте питати да ли имају нека питања или да ли их нешто брине везано за њихову болест, потом објективно проценити степен контроле, евентуалне ризике од погоршања и коморбидитете и на крају проверити адхеренцу и технику примене инхалера.

Литература:

1. Global Initiative for Asthma (GINA). 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. Доступно на: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
2. Asthma Guidelines in Practice – A PCRS-UK Consensus January 2020
3. Fukuda Y, Homma T, Sagara H. Clinical inertia in asthma. *npj Prim. Care Respir. Med.* 2023;33, 34.
4. GINA 2022 – What you need to know about Asthma Inhaler Adherence. Доступно на: <https://vitalograph.com/vital-insights/respiratory-insights/gina-2022-what-you-need-to-know-about-asthma-inhaler-adherence>.
5. Focus on asthma – The GINA Approach to Managing Asthma 2023. Доступно на: <https://www.pcrs-uk.org/sites/default/files/resource/2023-May-PCRU-Focus-Asthma-GINA-Approach-030524.pdf>.
6. Rafi M, Tahmin C, Tashrik S, Bonna A, Jannat F, Mily S, Shrestha A, Seemanta S, Rashid A, Mahjabeen M, Nura N, Shahriar T, Mahadi A, Ahmed K, Hasan M, Haque M and Hossain M. Adherence to inhalers and associated factors among adult asthma patients: an outpatient-based study in a tertiary hospital of Rajshahi, Bangladesh. *Asthma Research and Practice.* 2022: 8(1).

12. ПРИЛОГ

Табела 12.1. Списак инхалационих лекова за лечење астме тренутно доступних у Србији по азбучном реду

Врста инхалера	Генерички назив лека	Активна супстанца	Дозе (mcg)	Фармаколошка група
DPI	AirBuFo FORSPIRO	Будесонид/ формотерол фумарат	160/4.5	AIP*, ICS-формотерол
DPI	AirFluSal FORSPIRO	Флутиказон проприонат / Салметерол	50/250; 50/500	ICS/LABA (неформотерол)
pMDI	ALVESCO	Циклезонид	80; 160	ICS
DPI	ASARIS	Флутиказон проприонат/ Салметерол	50/100; 50/250; 50/500	ICS/LABA (неформотерол)
pMDI	BECLOFORTE	Беклометазон дипроприонат	250	ICS
Раствор за распршивање	BERODUAL	Фенотерол / ипратропијум-бромид	0.5mg/mL +0.25mg/mL	SABA/SAMA
pMDI	BERODUAL	Фенотерол / ипратропијум-бромид	0,05 mg +0,021mg	SABA/SAMA
DPI	BRALTUS	Тиотропијум бромид	10	LAMA
DPI	DUORESP SPIROMAX	Будесонид / формотерол фумарат	160/4,5; 320/9	AIP*, ICS-формотерол
pMDI	FLIXOTIDE	Флутиказон проприонат	125; 250; 50	ICS
DPI	FOSTER	Беклометазон дипроприонат / Формотерол фумарат	100/6	AIR, ICS-формотерол
pMDI	FOSTER	Беклометазон дипроприонат/ Формотерол фумарат	100/6	AIR, ICS-формотерол
DPI	INCRUSE*	Умеклидинијум бромид	55	LAMA
DPI	PULMICORT TURBUHALER	Будесонид	200	ICS
Суспензија за небулизатор	RESPULE PULMICORT	Будесонид	0,25мг/мл, 0,5 мг/ мл	ICS
DPI	RELVAR ELLIPTA	Флутиказон фураат/ вилантерол	184/22; 92/22	ICS/LABA (неформотерол)
DPI	SEEBRI BREEZHALER *	Гликопиронијум бромид	44	LAMA
DPI	SERETIDE DISKUS	Флутиказон проприонат/ Салметерол	50/100; 50/250; 50/500	ICS/LABA (неформотерол)
SMI	SPIRIVA RESPIMAT	Тиотропијум бромид	2,5	LAMA
DPI	SYMBICORT TURBUHALER	Будесонид/ формотерол фураат	80/4,5; 160/4,5; 320/9	AIR*, ICS-формотерол

DPI	TRELEGY ELLIPTA*	Флутиказон фууроат/Вилантерол/ умеклидијум-бромид	22/55/92	ICS/LABA/LAMA
pMDI	TRIMBOW*	Беклометазон дипроприонат/ Формотерол/гликопиронијум-бромид	5/9/87	ICS/LABA/LAMA
pMDI	TRIXEO AEROSPHERE *	Будесонид/Формотерол/ гликопиронијум-бромид	5/7,2/160	ICS/LABA/LAMA
pMDI	VENTOLIN	Салбутамол	100	SABA

* Лекови препоручени за лечење астме који немају регистровану индикацију за астму одобрену од стране АЛИМС-а у Србији.

Напомена: pMDI: мерно-дозни инхалер под притиском; DPI: инхалер сувог праха; SMI: софт мист инхалер; AIR: антиинфламаторни риливер; ICS: инхалаторни кортикостероид; LABA: дугоделујући бета-2 агонист; LAMA: дугоделујући мускарински антагонист

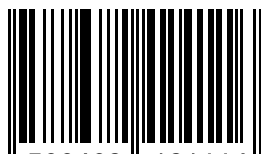


Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

**Дијагностиковање и лечење
астме**

ISBN 978-86-82424-11-6



9 788682 424116