

# Osobitosti liječenja teške astme u odnosu prema liječenju drugih oblika astme

---

Šadura, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:191235>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dora Šadura**

**OSOBITOSTI LIJEČENJA TEŠKE ASTME U  
ODNOSU PREMA LIJEČENJU DRUGIH OBLIKA  
ASTME**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Andree Vukić Dugac, dr.med., spec. interne medicine – pulmologinje na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

|      |  |
|------|--|
| ACQ  | Upitnik kontrole astme (engl. Asthma Control Questionnaire)                |
| ACT  | Test kontrole astme (engl. Asthma Control Test)                            |
| AERD | aspirinska astma (engl. Aspirin-exacerbated respiratory disease)           |
| AHR  | hiperreaktivnost dišnih putova (engl. airway hyperresponsiveness)          |
| ASM  | glatki mišić dišnih putova (engl. airway smooth muscle)                    |
| BAL  | bronhoalveolarna lavaža  |
| BT   | bronhijalna termoplastika  |
| CT   | kompjutorizirana tomografija (engl. computed tomography)                   |
| EGPA | eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom                                 |
| EKG  | elektrokardiogram  |
| EMT  | epitelno-mezenhimalna tranzicija   |
| FABA | $\beta$ 2-agonisti brzog djelovanja (engl. fast-acting $\beta$ 2-agonists) |
| FeNO | test izdisaja dušikovog oksida (engl. fractional exhaled nitric oxide)     |
| FEV1 | forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi                            |
| FVC  | forsirani vitalni kapacitet  |
| GERB | gastroezofagealni refluks  |
| GINA | Globalna inicijativa za astmu (engl. Global Initiative for asthma)         |
| HMW  | visoka molekularna težina (engl. high molecular weight)                    |
| ICS  | inhalacijski kortikosteroidi (engl. inhaled corticosteroids)               |
| IgE  | imunoglobulin E  |
| IL   | interleukin  |
| ILC2 | urođene limfoidne stanice tip 2 (engl. group 2 innate lymphoid cells)      |
| KOPB | kronična opstruktivna bolest pluća   |

|       |   |
|-------|---|
| LABA  | dugodjelujući agonist $\beta_2$ –adrenergičkih receptora (engl. long-acting $\beta_2$ -agonist)   |
| LAMA  | dugodjelujući antikolinergik (engl. long-acting muscarinic antagonist)                            |
| LMW   | niska molekularna težina (engl. low molecular weight)   |
| LTRA  | antagonist leukotrijenskih receptora (engl. leukotriene receptor antagonists)                     |
| NSAID | nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs)                     |
| OCS   | oralni kortikosteroidi (engl. oral corticosteroids)   |
| PEF   | vršni protok zraka (engl. peak expiratory flow)   |
| SABA  | kratkodjelujući agonist $\beta_2$ –adrenergičkih receptora (engl. short-acting $\beta_2$ agonist) |
| SAMA  | kratkodjelujući antikolinergik (engl. short-acting muscarinic antagonist)                         |
| SARP  | Program ispitivanja teške astme (engl. Severe Asthma Research Program)                            |
| TGF   | transformirajući čimbenik rasta (engl. transforming growth factor)                                |
| TNF   | faktor nekroze tumora alfa (engl. tumor necrosis factor – alfa)                                   |
| TSLP  | timusni stromalni limfopoetin (engl. thymic stromal lymphopoietin)                                |

## Sadržaj

### SAŽETAK

### SUMMARY

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Uvod.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>Astma.....</b>  | <b>2</b>  |
| 2.1      | Epidemiologija.....  | 2         |
| 2.2      | Patofiziologija.....   | 2         |
| 2.3      | Rizični čimbenici .....  | 7         |
| 2.4      | Klinička slika.....  | 9         |
| 2.5      | Dijagnoza .....  | 10        |
| <b>3</b> | <b>Klasifikacija astme.....</b>  | <b>13</b> |
| 3.1      | Prema etiologiji .....   | 13        |
| 3.2      | Prema težini simptoma .....  | 14        |
| 3.3      | Prema stupnju kontrole .....   | 15        |
| <b>4</b> | <b>Teška astma.....</b>  | <b>18</b> |
| 4.1      | Fenotipovi teške astme.....  | 18        |
| 4.2      | Endotipovi teške astme.....  | 19        |
| 4.2.1    | Tip T2 astma.....  | 20        |
| 4.2.2    | NeT2 tip astme.....  | 22        |
| <b>5</b> | <b>Liječenje teške astme .....</b>   | <b>24</b> |
| 5.1      | Lijekovi za liječenje astme.....   | 24        |
| 5.2      | Osnovni principi liječenja astme.....  | 26        |
| 5.3      | Principi liječenja teške astme .....   | 27        |
| 5.4      | Biološka terapija.....   | 28        |
| 5.4.1    | Omalizumab.....  | 28        |
| 5.4.2    | Anti-IL-5/anti-IL-5R $\alpha$ antitijela: mepolizumab, reslizumab i benralizumab ..... | 29        |
| 5.4.3    | Anti-IL4R $\alpha$ antitijelo: dupilumab .....   | 30        |
| 5.4.4    | Tezepelumab.....   | 30        |
| 5.4.5    | Bronhalna termoplastika .....  | 31        |
| 5.5      | Izazovi liječenja teške astme .....  | 32        |
| 5.6      | Budućnost u liječenju teške astme .....  | 33        |
| <b>6</b> | <b>Zaključak .....</b>   | <b>34</b> |
| <b>7</b> | <b>Zahvale.....</b>  | <b>35</b> |
| <b>8</b> | <b>Literatura.....</b>   | <b>36</b> |
| <b>9</b> | <b>Životopis.....</b>  | <b>41</b> |

## SAŽETAK

### OSOBITOSTI LIJEČENJA TEŠKE ASTME U ODNOSU PREMA LIJEČENJU DRUGIH OBLIKA ASTME

DORA ŠADURA

Liječenje teške astme razlikuje se od liječenja drugih oblika astme zbog složenosti i težine simptoma te potrebe za specifičnim terapijskim pristupima. Teška astma često zahtijeva kombinaciju različitih terapija kako bi se postigla kontrola nad simptomima i poboljšala kvaliteta života pacijenata. Temelj liječenja teške astme je uporaba visokih doza inhalacijskih kortikosteroida (ICS) u kombinaciji s dugodjelujućim beta2-agonistima (LABA), kombinacija koja djeluje protuupalno. U slučaju da temeljna terapija nije dovoljna, dodaju se i drugi lijekovi poput dugodjelujućih antikolinergika ili antagonisti leukotrijenskih receptora koji pomažu u kontroliranju upale. Biološki lijekovi predstavljaju značajan napredak u liječenju teške astme. Oni ciljaju specifične molekule u imunološkom sustavu koje su odgovorne za upalu i bronhospazam. Osim farmakološkog liječenja, važno je izbjegavanje okidača koji mogu pogoršati astmu (identifikacija i izbjegavanje alergena, prestanak pušenja). Edukacija pacijenata o pravilnom korištenju inhalatora i praćenju simptoma ključna je za uspješno upravljanje teškom astmom. Za razliku od blažih oblika astme, teška astma zahtijeva i upućivanje u ustanove specijalizirane za liječenje teške astme, gdje pacijenti dobivaju sveobuhvatnu procjenu i personalizirani plan liječenja. Redoviti pregledi i prilagodbe terapije na temelju odgovora pacijenta bitni su za postizanje optimalne kontrole bolesti. Liječenje teške astme zahtijeva multidisciplinarni pristup i kontinuiranu suradnju između pacijenta i zdravstvenih radnika kako bi se smanjila učestalost egzacerbacija i poboljšala kvaliteta života.

KLJUČNE RIJEČI: astma, biološki lijek, terapija, teška astma

## **SUMMARY**

### **PECULIARITIES OF SEVERE ASTHMA TREATMENT COMPARED TO THE TREATMENT OF OTHER TYPES OF ASTHMA**

**DORA ŠADURA**

The treatment of severe asthma differs from the treatment of other types of asthma due to the complexity and severity of symptoms and the need for specific therapeutic approaches. Severe asthma often requires a combination of different therapies to achieve symptom control and improve the quality of life. The cornerstone of severe asthma treatment is the use of high doses of inhaled corticosteroids (ICS) in combination with long-acting beta2-agonists (LABA), a combination that acts anti-inflammatory. If the basic therapy is not sufficient, other drugs such as anticholinergics or leukotriene modifiers, which help control inflammation, are added. Biologic drugs represent a significant advancement in the treatment of severe asthma. They target specific molecules in the immune system responsible for inflammation and bronchospasm. In addition to pharmacological treatment, it is important to avoid triggers that can worsen asthma (identification and avoidance of allergens, smoking cessation). Patient education on the proper use of inhalers and monitoring symptoms is crucial for the successful management of severe asthma. Unlike milder forms of asthma, severe asthma also requires referral to specialist departments, where patients receive a comprehensive assessment and personalized treatment plan. Regular check-ups and adjustments to therapy based on the patient's response are essential for achieving optimal disease control. Treating severe asthma requires a multidisciplinary approach and continuous collaboration between the patient and healthcare providers to reduce the frequency of exacerbations and improve quality of life.

**KEYWORDS:** asthma, biologic drug, therapy, severe asthma



# 1 Uvod

Astma je izrazito raširena respiratorna bolest diljem svijeta karakterizirana kroničnom upalom dišnih putova. Definirana je pozitivnom anamnezom respiratornih simptoma, kao što su teško disanje, kratkoća daha, stezanje u prsima i kašalj, koji variraju tijekom vremena i intenziteta, zajedno s promjenjivim ograničenjem protoka zraka pri izdisaju. (1) Najnovija GINA sugerira da je riječ o heterogenom sindromu umjesto jednoj bolesti. (2)

Teška astma označava astmu koja nije kontrolirana usprkos maksimalno optimiziranom liječenju visokim dozama kombinacije inhalacijskih kortikosteroida i dugo djelujućih beta 2 agonista (ICS-LABA) uz postignutu adherenciju i upravljanje faktorima koji doprinose simptomima astme, ili koja se pogoršava kada se smanji liječenje visokim dozama. (1) Procjenjuje se da bolesnici s teškom astmom čine oko 5 – 10 % svih pacijenata s astmom, no unatoč naizgled niskom postotku, čine 50 % zdravstvenih troškova svih bolesnika s astmom. Teška astma dovodi do smanjenja kvalitete života bolesnika, čestih hospitalizacija, te u konačnici povećanog morbiditeta i mortaliteta. Ključ za poboljšanje kontrole simptoma u pacijenata, smanjenje opterećenja zdravstvenog sustava i poboljšanje ishoda liječenja je bolje razumijevanje patofiziologije teške astme. (3) U liječenju teške astme u odnosu na blaže oblike ključna je biološka terapija. Odluka o primjeni bioloških lijekova se temelji na klasifikaciji teške astme prema endotipovima. Endotipizacija astme se provodi otkrivanjem biomarkera svakog pacijenta, a potrebna je za točniji pristup pacijentu i odabira najbolje terapije za svakoga. Biološki lijekovi trenutno u uporabi su monoklonalna protutijela koja blokiraju imunoglobulin E (IgE) - omalizumab, interleukin 5 i njegov receptor (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), receptor interleukina 4 (dupilumab) i timusni stromalni limfopoetin (tezepelumab). Unatoč novim metodama liječenja, teška astma je i dalje izazov u svakodnevnom kliničkom radu.

## **2 Astma**

### **2.1 Epidemiologija**

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva koja je, po procjeni Svjetske zdravstvene organizacije, 2019. godine zahvaćala 262 milijuna ljudi, te iste godine uzrokovala 461 000 smrtnih slučajeva. (4) Prevalencija, mortalitet i težina kliničke slike se razlikuju ovisno o geografskom položaju. Incidencija astme je u porastu u slabije i srednje razvijenim zemljama svijeta, dok je u određenim razvijenim zemljama uočeno da je taj porast dosegao plato. Godišnja stopa incidencije astme u Hrvatskoj iznosi 3,0/1.000 stanovnika, odnosno 12.000 osoba novooboljelih od astme u jednoj godini. (4) Gledano u odnosu na druge europske države, ova stopa je niža što se objašnjava geografskim varijacijama u epidemiologiji astme, koja je učestalija u zemljama sjeverne i zapadne Europe. Distribucija dobno-specifičnih stopa incidencije usporediva je s onima u ostalim europskim zemljama. Stopa incidencije je viša kod mlađih osoba te tako kod osoba do 20. godine iznosi čak 5,9/1.000 stanovnika, a kod osoba starijih od 65 godina iznosi 2,5/1.000 stanovnika. (4,5) Procjene prevalencije teške astme znatno se razlikuju od zemlje do zemlje (kreću se od 3,6% u Nizozemskoj do 8,1% u Danskoj), zbog toga što se koriste različite definicije same bolesti, te postoje poteškoće povezane s dobivanjem pouzdanih podataka zbog razlika u zdravstvenoj skrbi. Pouzdanost podataka dodatno je otežana jer postoji mogućnost da su pacijenti s teškom astmom neotkriveni zbog različitih čimbenika, uključujući nejavljanje pacijenata u zdravstvenu skrb, često korištenje oralnih kortikosteroida koje se prihvaća kao normalno, pritisak na pružatelje primarne zdravstvene skrbi da ne upućuju pacijente u specijalističke ustanove, i/ili nedostatak svijesti da stanje zahtijeva specijalističku pažnju i intenzivnu terapiju, kao i nove mogućnosti liječenja. Stoga se smatra da je stvarna prevalencija teške astme veća nego što je to navedeno u literaturi. (6)

### **2.2 Patofiziologija**

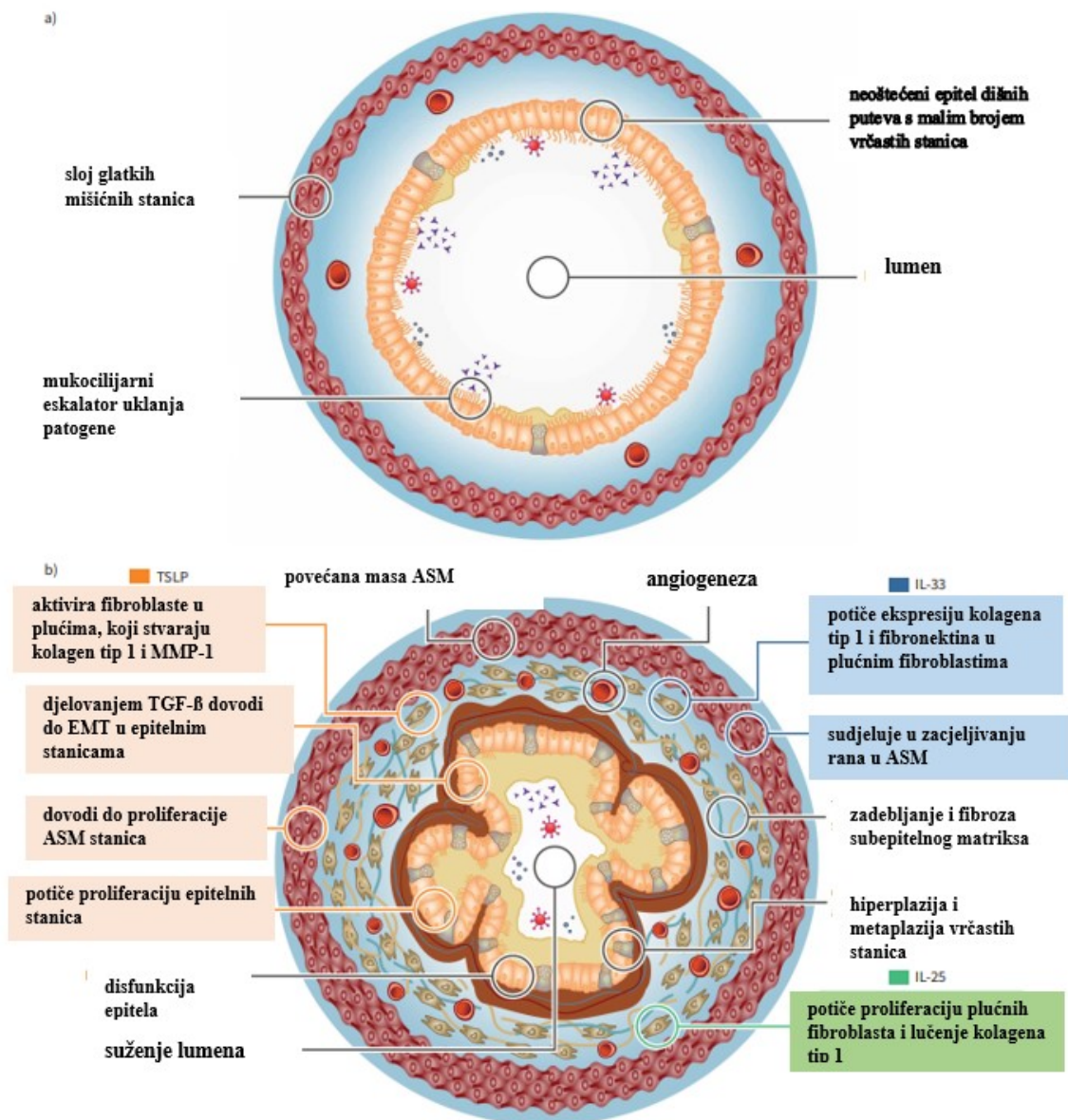
Astma je kronična, heterogena bolest dišnih putova karakterizirana upalom dišnih putova, hiperreaktivnošću dišnih putova (AHR), i strukturnim promjenama dišnih putova, poznatim pod nazivom remodeliranje. Ove značajke dovode do opstrukcije protoka zraka zbog bronhokonstrikcije, začepljenja sluzi, edema dišnih putova i zadebljanja stijenki dišnih putova. (7) Patofiziološke promjene u astmi posljedica su djelovanja T1, 2 i 17 u kombinaciji sa genetskom predispozicijom. (8) Upala donjih dišnih putova najvjerojatnije nastaje kao rezultat

kombinacije genetske predispozicije, izloženosti okolišnim čimbenicima, te moguće promjene u mikrobiomu i metabolitima (molekule niske molekularne mase u biološkim sustavima). Većina astmatičara ima upalu tipa 2, nazvanu po limfocitima T pomoćničkog tipa 2. Upala tipa 2 povezana je s određenim profilima citokina (interleukin [IL]-4, IL-5 i IL-14) i upalnim stanicama (eozinofili, mastociti, bazofili, limfociti T pomoćničkog tipa 2 i plazma stanice koje proizvode imunoglobulin E [IgE]). Ova vrsta upale često se vidi kod alergijskih bolesti, eozinofilnih poremećaja i parazitskih infekcija. Epitelne stanice dišnih putova također imaju veliku ulogu u regulaciji upale tipa 2 putem citokina (IL-25, IL-33 i timusnog stromalnog limfopoetina). Astmatičari bez izražene sklonosti prema upali tipa 2 često pokazuju slab odgovor na kortikosteroide i kod njih je otežano liječenje dostupnom farmakološkom terapijom.

(9) T1 imunski odgovor najčešće je aktiviran tijekom infekcija, osobito virusne etiologije. Virusi pojačavaju lučenje interferona gama i interleukina (IL) 27, koji imaju ulogu u eliminiranju patogena, ali također djeluju proupalno na dišne putove. Dendritičke stanice dišnih putova prezentiraju alergene unesene inhalacijom nezrelim T-stanicama, koje aktiviraju produkciju T2 stanica. T2 stanice izlučuju niz citokina: IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13. IL-4, IL-9 i IL-13 stimuliraju B stanice koje izlučuju IgE. IgE potiče degranulaciju mastocita i otpuštanje medijatora histamina i leukotrijena koji dovode do bronhokonstrikcije. IL-5 je važan u proliferaciji, aktivaciji i migraciji eozinofila, dok IL-9 i IL-13 doprinose stvaranju sluzi. Mukozna hipersekrecija je posljedica hiperplazije vrčastih stanica i hipertrofije submukoznih žlijezda koje dovode do povećane proizvodnje sluzi, suženja dišnih putova zbog lučenja sluzi i povećane debljine stijenke dišnih putova. Ove promjene mogu na kraju rezultirati stvaranjem čepova od sluzi, što je povezano s ozbiljnim ograničenjem protoka zraka i potencijalnim fatalnim ishodom.

(10) Hiperreaktivnost dišnih putova (AHR) definirana je kao predispozicija dišnih putova da se sužavaju (bronhokonstrikcija) kao odgovor na podražaje koji imaju malo ili nimalo učinka na zdrave osobe. Njena prisutnost nije samo čimbenik rizika za razvoj astme; za pacijente s astmom, AHR je odgovorna za ponavljajuće simptome kao što su piskanje i otežano disanje. Može se klasificirati kao direktna ili indirektna. Direktna AHR karakterizirana je pretjeranom bronhokonstriktornom reakcijom na direktne agoniste glatkih mišića dišnih putova, kao što su histamin i metakolin. Kod pacijenata s astmom, masa glatkih mišića dišnih putova je povećana, čak i kod mladih osoba u trenutku pojave astme; ovo može biti nasljedna predispozicija i/ili rezultat izloženosti okolišnim čimbenicima poput zagađivača i infekcija, s posljedičnim epigenetskim promjenama. Povećan volumen glatkih mišića dišnih putova vjerojatno će se jače kontrahirati. Direktna AHR povećava se zbog upale dišnih putova, što je vidljivo kroz poboljšanja s terapijom inhalacijskim kortikosteroidima (ICS), ali često ostaje

prisutna čak i uz takvu terapiju, posebno kod osoba s teškom astmom unatoč intenzivnom liječenju. Za razliku od direktne AHR, indirektna AHR javlja se kada vanjski čimbenik (npr. alergen, hipertonična fiziološka otopina, manitol ili povećana ventilacija povezana s tjelovježbom) pokrene endogeno oslobađanje upalnih medijatora koji uzrokuju bronhokonstrikciju. (7) U zdravih osoba, rješavanjem akutne upale vraća se normalna struktura i funkcija dišnih putova, izbjegavajući oštećenje epitela. Međutim, kod pacijenata s astmom, abnormalni imunološki odgovori i procesi popravka dovode do ponavljajuće ili kronične upale i oštećenja epitela dišnih putova, što može rezultirati strukturnim promjenama u velikim i malim dišnim putovima. Te strukturne promjene, zajednički nazivane remodeliranje dišnih putova, uključuju disfunkciju epitela, hiperplaziju i metaplaziju vličastih stanica, zadebljanje i fibrozu subepitelnog matriksa, povećanu masu glatkih mišića dišnih putova (ASM) i pojačanu angiogenezu. Ove značajke pridonose suženju i ukočenju dišnih putova, što klinički rezultira ograničenjem protoka zraka i posljedičnim pogoršanjem respiratornih simptoma. Tri epitelna citokina, timusni stromalni limfopoetin (TSLP), IL-33 i IL-25, poznata kao "alarmini", središnja su u patofiziologiji astme. Oni djeluju kao glavni regulatori koji posreduju u urođenim i stečenim imunološkim odgovorima, djeluju na upalu tipa T2 i ne-T2, kao i na remodeliranje dišnih putova. Razine TSLP-a i IL-33 u dišnim putovima povišene su kod pacijenata s astmom u usporedbi sa zdravim osobama i koreliraju s težinom bolesti. Koncentracije IL-25 u iskašljaju također mogu korelirati s težinom bolesti. (10) Poznato je da se astma češće pojavljuje u nekim obiteljima, međutim točna genetska predispozicija za astmu je kompleksna. Postoje neki geni za koje je dokazana povezanost s astmom. To su: ADAM33, PHF11, DPP10, GPRA i SPINK5. ADAM33 je uključen u remodelaciju dišnih puteva, PHF11 ima ulogu u održavanju integriteta epitela, a uloga GPRA je još uvijek nepoznata. DPP10 je genetski biomarker za AERD (Aspirin-exacerbated respiratory disease), a SPINK5 polimorfizam je povezan sa nastankom astme i atopijskog dermatitisa. (8)



Slika 1. Više patogenih faktora pokreće strukturne promjene a) zdravih dišnih puteva, što rezultira b) preoblikovanjem dišnih puteva. Epitelni citokini igraju različite, ali često preklapajuće, uloge u preoblikovanju dišnih puteva kod astme. ASM: glatki mišić dišnih puteva; EMT: epitelno-mezenhimalna tranzicija; IL: interleukin; MMP: matriksna metaloproteinaza; TGF: transformirajući čimbenik rasta; TSLP: timusni stromalni limfopoetin. Prema: Varricchi G, Brightling CE, Grainge C, Lambrecht BN, Chanez P. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era. Eur Respir J. 2024;63(4):2301619. (10)

Patofiziologiju teške astme možemo objasniti s obzirom na tri procesa koja se događaju: upalni proces, promijenjena mehanika pluća i dišnih putova te remodelacija dišnih putova. Istraživanjem u kojem su bila uključena 80 ispitanika sa teškom astmom otkriveno je da su oni kojima je astma bila dijagnosticirana prije 12 godine života češće imali atopiju ( 98% naspram 76% ), viši IgE, povećane eozinofile, limfocite i mastocite u odnosu na one koji su dobili astmu kasnije. U toj drugoj skupini ispitanika, polovica nije imala eozinofile u stijenci dišnih putova, te su češće imali smanjenu plućnu funkciju. (3)

Eotaksin je kemokin koji aktivira eozinofile i T2 stanice, povišena mu je razina kod teške astme, te je mogući uzročnik eozinofilije rezistentne na kortikosteroide. Osim njega, urođene limfoidne stanice tip 2 (ILC2) potiču tip 2 imunski odgovor u astmi, te potencijalno doprinose težini bolesti. ILC2 stanice izlučuju više IL-4, IL-5 i IL-13 u usporedbi s CD4 T2 stanicama. Njihov je broj dvostruko veći od normale u krvi i u sputumu bolesnika s teškom astmom. Mehanizmi kojima se zaustavlja tip 2 imunski odgovor u teškoj su astmi potencijalno oštećeni. Natural killer (NK) stanice dio su urođenog imunskog odgovora. Imaju važnu ulogu u stišavanju aktiviranog imunskog odgovora, a djeluju tako da izlučuju perforin i granzim koji dovode do apoptoze granulocita. Također, potiču apoptozu eozinofila, a u krvi bolesnika s teškom astmom broj je NK stanica smanjen. U istih je bolesnika nađena i smanjena količina lipoksina A4 u bronhoalveolarnoj lavaži (BAL). Riječ je o protuupalnom citokinu koji potiče aktivaciju NK stanica te posljedično dovodi do apoptoze eozinofila. Mastociti su stanice koje se aktiviraju prilikom spajanja IgE sa alergenom. U teškoj astmi, u bioptatu je pronađen povećan broj intraepitelijalnih stanica mastocita. (3)

Smanjenje plućne funkcije je varijabilno kod astmatičara. Smanjen forsirani volumen izdisaja u prvoj sekundi (FEV1) može se naći kod nekih, ali ne svih osoba oboljelih od astme, bez obzira na težinu same bolesti. Rizikni faktori u teškoj astmi koji su povezani sa nižom vrijednosti FEV1 su egzacerbacije, eozinofili i/ili neutrofilu u sputumu, astma kasne pojavnosti, dugo trajanje astme, hipersekrecija sluzi, eozinofili u krvi te zadebljanje bronhalne stijenke. Plućna mehanika je u teškoj astmi izmijenjena. Pretjerano sužavanje i zatvaranje dišnih putova je pojačano kod teške astme, a temeljeno je na većoj heterogenosti ventilacije duž bronhalnog stabla. Opstrukcija protoka zraka započinje in utero; otkriveno je da kod novorođenčadi sa smetnjama dišnog sustava i karakterističnim zviždanjem u plućima postoji upala i zadebljanje retikularne bazalne membrane, te da predškolska djeca koja su u budućnosti razvila astmu su imala remodelirano glatko mišićje dišnog sustava prije same pojave karakterističnih simptoma astme. (3)

Remodelacija je karakteristična za tešku astmu. Pojavljuje se nejednoliko duž bronhalnog stabla. Remodeliranje dišnih putova i upala, oboje raspoređeni heterogeno po stablu dišnih putova, dovode do inherentne nestabilnosti jer su dišni putovi međusobno povezani alveolarnim elastičnim tkivom. Kada dođe do bronhokonstrikcije, neki dišni putovi se pretjerano skupljaju, što zatim uzrokuje sužavanje i zatvaranje susjednih dišnih putova, stvarajući povratnu petlju. To dovodi do pretjeranog i raširenog sužavanja i zatvaranja koje se događa unutar nekih zona ili područja u plućima koja su međusobno povezana. (3)

Važnost poznavanja ovih mehanizama kod oboljelih je u liječenju, koje se bazira na monoklonalnim protutijelima, kojima su meta prethodno navedeni unutarstanični putovi.

### **2.3 Rizični čimbenici**

Faktori rizika povezani sa astmom mogu biti okolišni i nasljedni. Ovdje će biti nabrojani okolišni čimbenici.

#### **1. Pušenje**

Aktivno pušenje je dokazan rizični čimbenik za razvoj astme, a ženska populacija je pod osobitim rizikom. Kontrola astme daleko je teža u pušača u odnosu na nepušače, a mehanizmi koji iza toga stoje su upalni proces dišnih putova i smanjena osjetljivost na kortikosteroide. Nekoliko studija je pokazalo jaku povezanost između roditelja pušača i razvoja astme kod djece. Izlaganje pasivnom pušenju u djetinjstvu povećava rizik za razvoj astme u odrasloj dobi. (11)

#### **2. Onečišćenje zraka**

Izloženost onečišćenju zraka je značajan rizik za razvoj astme i pogoršanje simptoma astme. Razlika u prevalenciji i morbiditetu astme među djecom koja žive u gradu u odnosu na djecu koja žive u ruralnim sredinama je značajna. U urbanim sredinama je viša koncentracija alergena životinja, npr. žohara i miševa koja je povezana s nastankom astme kod senzibilizirane djece. Također, u gradskim stanovima je viša koncentracija nekih polutanata u odnosu na vanjski zrak. Najbolje proučeni su lebdeće čestice i NO<sub>2</sub> koji su povezani s nastankom simptoma astme u djece. (11)

#### **3. Debljina**

Brojna istraživanja izvijestila su o povezanosti između pretilosti i astme. Prevalencija astme kod osoba s prekomjernom tjelesnom težinom/pretilih prelazi 50%. Dokazano je da pretilost povećava rizik od astme kod žena, ali ne i kod muškaraca. Ženski spolni hormoni imaju

potencijalnu ulogu u etiologiji astme, pri čemu pretilost utječe na razine estrogena, što može utjecati na prijelaz s T1 na T2 odgovor. (12) Pet ključnih točaka o komorbiditetu astme i debljine su: 1. pretilost je čimbenik rizika za astmu kod odraslih; 2. gubitak težine može značajno poboljšati kontrolu astme; 3. pretilost majke u trudnoći povećava rizik pojave astme kod djece; 4. astma povezana s pretilošću ima heterogenu patologiju, te se ne nalazi isključivo kao klasični fenotip kod žena s kasnim početkom, odgovorom na gubitak težine i otpornošću na kortikosteroide; 5. smanjena bioraspodjeljivost dušikovog oksida (NO) u dišnim putovima u pretilih osoba potencijalno dovodi do opstrukcije dišnih putova. (13)

#### 4. Rizici na radnom mjestu

Okoliš na radnom mjestu je potencijalni rizični čimbenik koji može dovesti do razvoja astme ili njezinih egzacerbacija. Profesionalna astma je oblik astme koji se često nedovoljno dijagnosticira i prijavljuje, a kad se ne prepozna dovodi do progresije bolesti i povećanog morbiditeta. Tvari koje izazivaju profesionalnu astmu su podijeljene na spojeve visoke molekularne težine (HMW) i spojeve niske molekularne težine (LMW). HMW su hrana, duhan, alergeni porijeklom iz životinja, insekata i morskih plodova. Najbitniji LMW uključuju poliizocijanate i njihove polimere, anhidride kiselina i metale. (11) Među najpoznatijim primjerima je korištenje sredstava za čišćenje i uporaba lateks rukavica koja je povezana s novonastalom astmom među zdravstvenim radnicima, a osobito kod medicinskih sestara. (14) Drugi česti primjer je astma u pekara uzrokovana udisanjem brašna i žitarica (pšenica, raž, ječam, soja ili heljda), dodataka i enzima dodanih u kruh, te drugih alergena prisutnih u pekarnicama. Neki od alergena su i jaja ili prašak od jaja, sjemenke sezama, kvasac, orašasti plodovi, te neprehrambeni alergeni poput grinja i drugih plijesni. (15)

#### 5. Infekcije

Virusne i bakterijske infekcije su važni faktori u patogenezi astme. Astmatičari su osjetljiviji na infekcije zbog oslabljene mukozne i sistemske imunosti i atopije. Djeca koja su rano preboljela infekcije donjeg respiratornog trakta češće razvijaju astmu. Potencijalni mehanizmi su: virusne infekcije koje razotkrivaju čimbenike domaćina koji dovode do nastanka astme ili virusi samostalno izazivaju hripanje i astmu te dovode do upalnih promjena dišnog sustava. (16)



## 6. Higijenska hipoteza

Higijenska hipoteza se temelji na epidemiološkim podacima koji pokazuju povećanu učestalost astme i alergijskih bolesti tijekom industrijalizacije posljednjih desetljeća. Tijekom tog istog razdoblja, povećana uporaba antibiotika, poboljšana higijena i urbanizacija, smanjuju izloženost djece prethodno uobičajenim infekcijama i mikroorganizmima iz okoliša. Smanjena ekspresija T1 imunskog odgovora usmjerenog na infekciju dovodi do povećane ekspresije T2 odgovora i alergijskog fenotipa. (11,16)

### 2.4 Klinička slika

Tipični simptomi astme su piskutanje u prsima, otežano disanje, stezanje u prsima i suhi, nadražajni kašalj. (17) Simptomi su često gori noću ili rano ujutro. Variraju tijekom vremena i po intenzitetu. Izazvani su virusnim infekcijama, tjelesnom aktivnošću, izlaganjem alergenima, promjenama vremena, izraženim emocionalnim stanjem (smijeh ili plač) ili iritansima kao što su ispušni plinovi automobila, dim ili jaki mirisi. Izolirani kronični kašalj s hiperreaktivnošću bronha predstavlja zasebni entitet – kašljačka astma (engl. cough-variant asthma), u kojem je plućna funkcija uredna, a potvrda varijabilnosti je od dijagnostičkog značaja (uglavnom nespecifičnom bronhoprovokacijom metakolinom). (18) Sljedeće karakteristike smanjuju vjerojatnost da su respiratorni simptomi posljedica astme: kronična proizvodnja iskašljaja, kratkoća daha povezana s vrtoglavicom, omaglicom ili perifernim trnjenjem (parestezija), bol u prsima i dispneja izazvana tjelesnom aktivnošću. Početak respiratornih simptoma u djetinjstvu, povijest alergijskog rinitisa ili ekcema, ili obiteljska povijest astme ili alergije, povećavaju vjerojatnost da su respiratorni simptomi posljedica astme. Međutim, ove karakteristike nisu specifične za astmu i nisu prisutne u svim fenotipovima astme. Pacijente s alergijskim rinitisom ili atopijskim dermatitisom treba posebno pitati o respiratornim simptomima. Fizikalni pregled kod osoba s astmom često je normalan. Najčešća abnormalnost je ekspiratorno sviranje pri auskultaciji, ali može biti odsutno ili se čuti samo pri forsiranom izdisaju. Sviranje može također izostati tijekom teških egzacerbacija astme zbog izrazito smanjenog protoka zraka (tihi prsni koš), no tada su obično prisutni drugi znakovi respiratornog zatajenja. Zviždanje se može čuti i kod laringealne opstrukcije, KOPB-a, respiratornih infekcija, traheomalacije ili udisanja stranog tijela (kada je zvižduk jednostran). Krepitacije i inspiratorno zviždanje nisu karakteristični za astmu. Pregled nosa može otkriti znakove alergijskog rinitisa ili nosne polipe. (1)

## 2.5 Dijagnoza

Dijagnoza astme temelji se na tipičnim dišnim simptomima i na dokazu promjenjive opstrukcije dišnih putova. Dijagnozu astme treba razmotriti kada su prisutni tipični simptomi astme: piskanje u prsima (zvižduci ili wheezing), kratkoća daha (zaduha, dispneja), pritisak u prsištu te kašalj, ali i kada simptomi nisu posve tipični. Bez obzira ako su prisutne tegobe tipične za astmu uvijek treba razmotriti i druge potencijalne dijagnoze, a ne samo astmu. (18)

Dokazi promjenjive (varijabilne) opstrukcije dišnih putova dobivaju se mjerenjem plućne funkcije spirometrijom koja služi dodatno i za procjenu težine te praćenje liječenja astme, a njome se mjeri razina i reverzibilnost bronhoopstrukcije. Promjenjivo ograničenje protoka zraka u ekspiriju u dišnim putovima je definirano kao brojka izvan normalnih granica za zdrave osobe ovisno o godinama, spolu, visini i rasi. Parametri koji se ispituju u testiranju plućne funkcije su forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1) i forsirani vitalni kapacitet (FVC). Kriterij bronhoopstrukcije jest sniženje FEV1 ispod 80% od očekivanog, uz snižen omjer  $FEV1/FVC < 0,70$  za odrasle, no bolesnik s astmom može imati i potpuno uredan spirometrijski nalaz. U slučaju negativnih rezultata, i značajne sumnje na astmu valja nadopuniti dijagnostiku bronhoprovokacijskim testom. (1,18)

Testovi plućne funkcije koji se izvode u dijagnostici astme su bronhodilatatorni i bronhoprovokacijski test. Bronhodilatatorni test zlatni je standard u dijagnostici astme kojim se utvrđuje bronhalna hiperreaktivnost bronha. Bronhodilatatornim testom testira se plućna funkcija prije i 20 minuta nakon uzimanja 400 mcg salbutamola. Ovaj test pokazuje dolazi li do proširenja dišnih putova i olakšanja protoka zraka nakon udisanja lijeka koji širi dišne putove. U odraslih se test smatra pozitivnim kod povećanja FEV1 ILI FVC  $\geq 12\%$  i  $\geq 200$  mL. Dodatna sigurnost se postiže ukoliko je porast FEV1 za 15% i 400 mL. FEV1  $\geq 12\%$  s velikom vjerojatnošću ukazuje na pozitivan test kod djece. PEF označava vršni ekspiratorni protok zraka, a mjeri se putem uređaja PEF metar koji pacijenti mogu koristiti u kućnim uvjetima. Dominantno se koristi za praćenje bolesnika, no u slučaju nedostupnosti spirometrije, koristi se za postavljanje dijagnoze astme. Prati se dnevna varijabilnost vršnog ekspiratornog protoka zraka. Tijekom vremenskog perioda od dva tjedna izračunava se PEF dva puta dnevno. Za svako mjerenje PEF-a uzima se najviša vrijednost od tri napravljene, te se dnevni PEF računa po sljedećoj formuli:  $(( \text{[najviša vrijednost} - \text{najniža vrijednost]} / \text{aritmetička sredina najviše i najniže vrijednosti}) \times 100)$ . Test je pozitivan kod odraslih ako je dnevna vrijednost varijabilnosti PEF  $> 10\%$ , a u dječjoj dobi  $> 13\%$ . Dijagnoza se može postaviti i uzimanjem inhalacijskih

kortikosteroida (ICS) ili češće oralnih kortikosteroida (OCS). Oralnu glukokortikoidna terapija uključuje uzimanje prednizona 40 mg/3 tjedna. (18) Test se smatra pozitivnim ako je nakon četiri tjedana dnevnog korištenja ICS-a došlo do povećanja FEV1  $\geq 12\%$  i  $\geq 200$  ml (ili PEF  $\geq 20\%$ ) kod odraslih, te FEV1  $\geq 12\%$  (ili PEF  $\geq 15\%$ ) kod djece. (1)

U pacijenata koji imaju simptome konzistentne s dijagnozom astme, a imaju urednu plućnu funkciju mjerenje reaktivnosti bronha na direktne stimuluse bronha kao što su inhalacije metakolina i histamina ili indirektne stimuluse kao što su inhalacije manitola ili tjelesni napor može pomoći u postavljanju dijagnoze astme. Bronhoprovokacijski test pomaže u potvrđivanju prisutnosti hiperreaktivnosti dišnih putova, dok negativni nalaz najčešće isključuje dijagnozu astme. (19) Bronhoprovokacijski test je pozitivan kod odraslih ukoliko dolazi do pada FEV1 od  $\geq 20\%$  sa standardnom dozom metakolina,  $\geq 15\%$  sa korištenjem standardizirane doze manitola, hipertonične otopine ili hiperventilacijom, te  $>10\%$  i  $>200$  ml sa standardiziranim oblikom vježbe. Pad FEV1  $>12\%$  (ili PEF  $>15\%$ ) uz standardizirano vježbanje se smatra pozitivnim testom kod djece. Tijekom obavljanja ovog testa potrebno je obratiti pozornost na FEV1/FVC omjer. Do pada omjera dolazi kod nepotpunog udisaja (primjerice zbog laringealne opstrukcije) što onda posljedično dovodi do lažnog smanjenja FEV1. (1) Bronhoprovokacijski test provodi se isključivo ukoliko je bronhodilatatorni test negativan, a postoji velika sumnja da se radi o astmi kod bolesnika, pri čemu vrijednosti FEV1 ne smiju biti ozbiljno narušene.

Nakon utvrđivanja dijagnoze astme na temelju kliničke slike i testova plućne funkcije, radi se fenotipizacija. Potrebno je napraviti: alergološko testiranje na inhalatorne alergene, odrediti ukupni i specifični IgE te eozinofile u krvi i iskašljaju. Prisutnost atopije povećava vjerojatnost da bolesnik s dišnim simptomima ima astmu, odnosno alergijsku astmu. Atopijski status može se potvrditi kožnim ubodnim (engl. skin prick) testom ili mjerenjem vrijednosti specifičnih imunoglobulina E u serumu (sIgE). Kožni alergološki test ubodnom metodom zlatni je standard za dijagnostiku alergija, niske cijene i visoke osjetljivosti. Mjerenje sIgE-ova nije pouzdanije od kožnih testova, skuplje je i može biti izbor kod nesuradljivih pacijenata, onih s kožnim bolestima ili anamnezom anafilaksije. Važan je u procjeni indikacije za alergensku imunoterapiju. (18) Procjena fenotipa, osobito bitna u teškoj astmi, bazira se na koncentraciji eozinofila u krvi i iskašljaju. Broj eozinofila u krvi  $\geq 150/\text{ml}$  i postotak eozinofila u iskašljaju  $\geq 2\%$  u osoba koje primaju visoke doze ICS-a ili dnevno uzimaju OCS ukazuje na T2 tip astme. (1)

FeNO je dijagnostička metoda koja se izvodi slično kao spirometrija. Ovom metodom se mjeri količina dušikovog monoksida (NO) u izdahnutom zraku, a služi za procjenu broja upalnih stanica (eozinofila) u krvi i iskašljaju. FeNO je povišen u T2 tipu astme, no isto tako i u nekim neastmatskim stanjima (npr. alergijski rinitis, atopija, ekcem). U kliničkoj praksi, FeNO pomaže u odluci o načinu liječenju osoba s teškom astmom. (1)

Imaging se ne koristi rutinski u dijagnostici astme, no može biti bitan u razlikovanju astme od drugih komorbiditeta. Koristi se kod odraslih sa loše kontroliranom astmom kao i kod sumnje na tešku astmu, te kod djece koje imaju simptome nalik astmi kako bi se otkrilo postoje li kongenitalne malformacije dišnog sustava. CT pluća pomaže u identificiranju bronhiektazija, emfizema, plućnih nodula i distenzije pluća, te zadebljanja bronhalne stijenke. (1)

## 3 Klasifikacija astme

### 3.1 Prema etiologiji

Alergijska ili IgE posredovana astma najčešći je tip astme i čini oko 50% trenutnih slučajeva. Vrijeme pojavljivanja bolesti je između 4. i 40. godine života. Pacijenti inhaliraju alergene, primjerice pelud, prašinu i animalne proteine, koji su okidači za nastanak astmatskih simptoma. U zdravom organizmu antitijela štite od virusa i bakterija, dok kod atopičara imunski sustav pogrešno prepoznaje određene alergene kao prijetnju i stvara specifična antitijela IgE, koja se vežu za mastocyte i oslobađaju histamin, izazivajući alergijsku reakciju. Pozitivni kožni test na alergene može potvrditi dijagnozu, no treba se interpretirati u sklopu kliničkog konteksta. Na primjer, pacijenti s pozitivnim kožnim testom na drveće, ali koji su imali egzacerbacije samo nakon respiratornih infekcija tijekom zime, vjerojatno nemaju alergijsku komponentu astme, dok će oni kod kojih se egzacerbacije pojavljuju tijekom cvatnje imati. Pacijenti čiji simptomi astme pokazuju varijacije obzirom na godišnje doba, lokaciju ili izlaganje određenim alergenima s velikom vjerojatnošću imaju alergijsku astmu. Međutim, u nekim je situacijama teže postaviti dijagnozu. Primjer su pacijenti s alergijom na dlaku kućnih ljubimaca kojima astmatski simptomi ne regresiraju kad su na poslu, udaljeni od svojih ljubimaca. Oni imaju kroničnu upalu dišnih putova koja se može razriješiti samo produljenim izbjegavanjem alergena i korištenjem farmakoterapije. Zaključno, najsigurnija terapija alergen inducirane astme je izbjegavanje istih. (20)

Nealergijska astma nije povezana s alergijskim uzrokom, ne postoji specifičan IgE, niti veza između ekspozicije alergenom i nastanka simptoma. Tipično pojavljivanje simptoma i egzacerbacija obično nastaje nakon infekcije sinusa, gornjeg respiratornog trakta, gastroezofagealnog refluksa (GERB), ekspozicije iritansima (duhanski dim), hladnog zraka ili jakih emocionalnih stanja (smijeh, plač). Javlja se u pacijenata u dobi <4 ili >40 godina, i može biti perzistentna ili intermitentna. (20)

Astma uzrokovana naporom postoji kod pacijenata s perzistentnom astmom ili je jedina manifestacija blage astme. Tipični simptomi nastaju 8-15 minuta nakon početka tjelesne aktivnosti. Ima izrazito negativan utjecaj na svakodnevni život budući da je ograničena fizička aktivnost pacijenta. Mehanizam bronhokonstrukcije uključuje upalne medijatore, leukotrijene C4 i D4, koji se otpuštaju kao odgovor na ubrzano udisanje velikih volumena hladnog i suhog zraka. Nefarmakološko liječenje uključuje zagrijavanje zraka, vježbanje u vlažnim i zagrijanim prostorijama te prekrivanje usta i nosa na hladnom zraku. Farmakološka terapija uključuje

uzimanje SABA-e (kratkodjelujući  $\beta_2$  – agonisti, engl. short-acting  $\beta_2$ -agonist) 10-20 minuta prije početka vježbanja. (20)

Kašljačka astma kao primarni simptom ima paroksizmalni kašalj bez zvižduka koji se javlja nakon respiratorne infekcije, napora te alergijskih ili nespecifičnih okidača. Dijagnoza se često odgađa zbog postojanja drugih mogućih uzroka kašlja, kao što su GERB, rinitis ili rinosinitis. FEV1 kod takvih pacijenata može biti normalan. Kašalj je često refraktoran na liječenje antibioticima, antitusivima, ekspektoransima i  $\beta_2$  adrenergičkim agonistima, a pozitivno odgovara na inhalirane ili oralne steroide. (20)

Respiratorna bolest uzrokovana nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tzv. aspirinska astma, AERD) je kombinacija astme, kroničnog rinosinitisa i nosne polipoze. Respiratorne reakcije se javljaju nakon uzimanja aspirina ili drugih NSAID koji inhibiraju COX 1 enzim. Simptomi uključuju rinoreju, kongestiju nosa, kašalj, zaduhu i zviždanje, a pojavljuju se do 3 sata nakon uzimanja lijeka. AERD nastaje u odrasloj dobi, a započinje kao perzistentni rinitis koji se kasnije razvija u astmu. Dolazi do disregulacije metabolizma arahidonske kiseline. Razina prostaglandina E2 je smanjena, a dodatno se reducira nakon COX-1 inhibicije. Ovo dovodi do prekomjerne produkcije leukotrijena, koji doprinose nastanku klasičnih kliničkih simptoma. (20) U pravilu je praćena češćim i težim egzacerbacijama te intenzivnijim liječenjem.

Profesionalna astma može biti alergijska ili nealergijska, te čini 5-10% astme s početkom u odrasloj dobi. Dulja izloženost alergenima ili kemikalijama dovodi do potencijalno ireverzibilne bolesti. Abnormalni testovi plućne funkcije i povećana bronhijalna hiperreaktivnost su povezani s lošijom prognozom. (20)

### **3.2 Prema težini simptoma**

NAEPP klasifikacija iz 2018. dijeli astmu prema težini simptoma na: povremenu (intermitentnu), blagu trajnu (perzistentnu), umjerenu trajnu i tešku trajnu. Težina astme se određuje na temelju simptoma i funkcioniranja pacijenta unatrag 2 do 4 tjedana te rezultata spirometrije. (21)

TABLICA 1. Prema NAEP Clinical Practice Guidelines, preuzeto: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2024 (22)

|  |                                      | Klasifikacija astme prema težini simptoma                            |  |  |                                     |
|--|--------------------------------------|--|--|--|-------------------------------------|
|  |                                      | Intermitentna  | Perzistentna                                   |  |                                     |
|  |                                      |  | Blaga  | Umjerena                                 | Teška                               |
| Normalan<br>FEV1/FVC:<br>8-19 g. 85%<br>20-39 g. 80%<br>40-59 g. 75%<br>60-80 g. 70% | Simptomi                             | ≤2 dana tjedno   | >2dana tjedno, no ne svaki dan                 | Svaki dan                                | Višeputa dnevno                     |
|  | Noćni simptomi                       | ≤2puta mjesečno  | 3-4puta mjesečno                               | >1 tjedno, no ne svaku noć               | 7 puta tjedno                       |
|  | Korištenje SABA za kontrolu simptoma | ≤2 dana u tjednu   | >2 dana u tjednu, ali ne svaki dan i >1 dnevno | Svaki dan                                | Nekoliko puta dnevno                |
|  | Normalna aktivnost                   | Bez ograničenja  | Malo ograničenje                               | Umjereno ograničenje                     | Izrazito ograničenje                |
|  | Funkcija pluća                       | Normalan FEV1 između egzacerbacija<br>FEV1> 80%<br>FEV1/FVC normalan | FEV1> 80%<br>FEV1/FVC normalan                 | FEV1>60% i <80%<br>FEV1/FVC reduciran 5% | FEV1 <60%<br>FEV1/FVC reduciran >5% |

### 3.3 Prema stupnju kontrole

Stupanj kontrole astme je mjera u kojoj značajke astme kod bolesnika dijelimo na uočljive unatoč liječenju, smanjene ili uklonjene liječenjem. Kontrola astme se procjenjuje u dvije domene: kontrola simptoma i rizik od nepovoljnih događaja (egzacerbacija). Slaba kontrola simptoma astme je teret za pacijente i povećava rizik od egzacerbacija, no pacijenti sa dobrom kontrolom simptoma također mogu imati teške egzacerbacije. Procjena kontrole simptoma se temelji na frekvenciji dnevnih i noćnih simptoma, noćnom buđenju, ograničenju aktivnosti te frekvenciji uzimanja SABA-e. Za procjenu kontrole astme koriste se upitnici Asthma Control Test (ACT) i Asthma Control Questionnaire (ACQ). (23)

ACT se sastoji od 4 pitanja o simptomima pacijenta, te jednog u kojem pacijent sam procjenjuje kontrolu simptoma. Bodovna ljestvica je 5-25. Ovisno o broju bodova, astma se dijeli na dobro kontroliranu (20-25 bodova), loše kontroliranu (16-19) i nekontroliranu astmu (5-15). ACQ ima bodovnu ljestvicu 0-6.  $ACQ \leq 0.75$  označava veliku vjerojatnost da je astma dobro kontrolirana,  $0.75-1.5$  je područje sive zone, a  $\geq 1.5$  velika vjerojatnost da je astma loše kontrolirana. Kasnije je dodana granica između dobro kontrolirane i loše kontrolirane astme, a iznosi 1.00. ACQ-5 se sastoji od 5 pitanja o simptomima. Objavljene su dvije dodatne verzije: ACQ-6 uključuje pitanje o učestalosti korištenja SABA-e, a ACQ-7 postavlja pitanje o vrijednosti FEV1% prije korištenja bronhodilatatora. GINA preferira ACQ-5 jer kod ACQ-6 ne postoji opcija u kojoj pacijent navodi da ne koristi SABA-u ili da SABA-u koristi svaki dan te se kao bronhodilatator ne navodi ICS-SABA ili ICS-formoterol. (1)

### TEST KONTROLE ASTME (ACT™)

1. U protekla 4 tjedna, koliko često Vas je **astma** ometala na poslu, na nastavi ili kod kuće?

| Stalno | Vrlo često | Ponekad | Rijetko | Nikada |  |
|--------|------------|---------|---------|--------|--|
| 1      | 2          | 3       | 4       | 5      |  |

2. U protekla 4 tjedna, koliko često ste osjećali da «nemate zraka»?

| Više od jednom dnevno | Jednom dnevno | 3-6 puta tjedno | Jednom ili dvaput tjedno | Nikada |  |
|-----------------------|---------------|-----------------|--------------------------|--------|--|
| 1                     | 2             | 3               | 4                        | 5      |  |

3. U protekla 4 tjedna, koliko često ste se budili noću ili ujutro ranije nego obično zbog simptoma **astme** (hripanje, kašljanje, osjećaj nedostatka zraka, stezanje ili bol u prsima)?

| 4 ili više noći tjedno | 2 - 3 noći tjedno | Jednom tjedno | Jednom ili dvaput | Nikada |  |
|------------------------|-------------------|---------------|-------------------|--------|--|
| 1                      | 2                 | 3             | 4                 | 5      |  |

4. U protekla 4 tjedna, koliko često ste kao lijek koristili inhalator brzog djelovanja (npr. Ventolin ili Symbicort/Foster po potrebi)?

| 3 ili više puta dnevno | 1 ili 2 puta dnevno | 2 ili 3 puta tjedno | Jednom tjedno ili rjeđe | Nikada |  |
|------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|--------|--|
| 1                      | 2                   | 3                   | 4                       | 5      |  |

5. Kako biste ocijenili kontrolu nad svojom **astmom** u protekla 4 tjedna?

| Izvan kontrole | Pod slabom kontrolom | Donekle pod kontrolom | Pod dobrom kontrolom | Potpuno pod kontrolom |  |
|----------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--|
| 1              | 2                    | 3                     | 4                    | 5                     |  |

|        |  |
|--------|--|
| UKUPNO |  |
|--------|--|

Slika 2. Test kontrole astme (ACT)



S obzirom na prisutnost simptoma i kontrolu simptoma astmu dijelimo na povremenu/intermitentnu, blaga trajnu/perzistentnu, umjereno tešku i tešku trajnu astmu.

Osim procjene simptoma, za kontrolu astme nužna je i procjena rizika od egzacerbacija. Faktori rizika za egzacerbaciju su neovisni o simptomima te uključuju:  $\geq 1$  egzacerbacija u prethodnoj godini, liječenje isključivo SABA-om, pretjerano korištenje SABA-e, socioekonomski problemi, loša adherencija, neispravno korištenje inhalatora, smanjen FEV1, izlaganje dimu cigarete te eozinofilija. (23)

Do 2023. godine, smjernice za astmu promovirale su koncept kontrole bolesti, preporučujući postupno dodavanje lijekova dok se ne postigne najbolja moguća kontrola bolesti. S pojavom visoko učinkovitih, protuupalnih lijekova koji mijenjaju tijek astme, ciljevi liječenja astme su se promijenili. Nekoliko nacionalnih smjernica sada je objavilo remisiju kao opći cilj liječenja astme. Trenutno se sve smjernice slažu da se remisija astme definira prisutnošću najmanje triju karakteristika tijekom razdoblja od najmanje jedne godine: odsutnost egzacerbacija, prestanak korištenja sistemskih kortikosteroida za liječenje astme i minimalni simptomi povezani s astmom. U budućnosti će biti potrebna opće prihvaćena, na dokazima utemeljena i jednostavna definicija remisije za svakodnevnu kliničku praksu. Jasno je, međutim, da je precizno fenotipiziranje (uključujući mjerenje biomarkera) bitan preduvjet za postizanje kliničke remisije kod svakog pojedinog pacijenta. (24)

## 4 Teška astma

Astma je kronična nezarazna bolest koja je jedna od vodećih javnozdravstvenih problema u području pulmologije. Unutar populacije osoba s astmom postoji podskupina pacijenata s visokim rizikom od komplikacija, egzacerbacija i lošijom kvalitetom života. Riječ je o bolesnicima s teškom astmom. Čine 5-15% populacije s astmom u SAD-u i svijetu. (25) Teška astma, prema smjernicama Američkog torakalnog društva i Europskog respiratornog društva (ATS/ERS), je astma koja zahtijeva liječenje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (ICS) i drugog lijeka za kontrolu astme (oralni kortikosteroidi, OCS) kako bi se preveniralo da astma postane nekontrolirana ili ako unatoč ovom liječenju ostaje nekontrolirana. (26) Termin teška astma se mora odvojiti od termina teško lječive astme koja nastaje zbog neadekvatnog liječenja, loše adherencije, loše inhalatorne tehnike ili komorbiditeta kao što su pretilost ili kronični rinosinuitis. Pristup liječenju u ova dva slučaja je različit. (1)

### 4.1 Fenotipovi teške astme

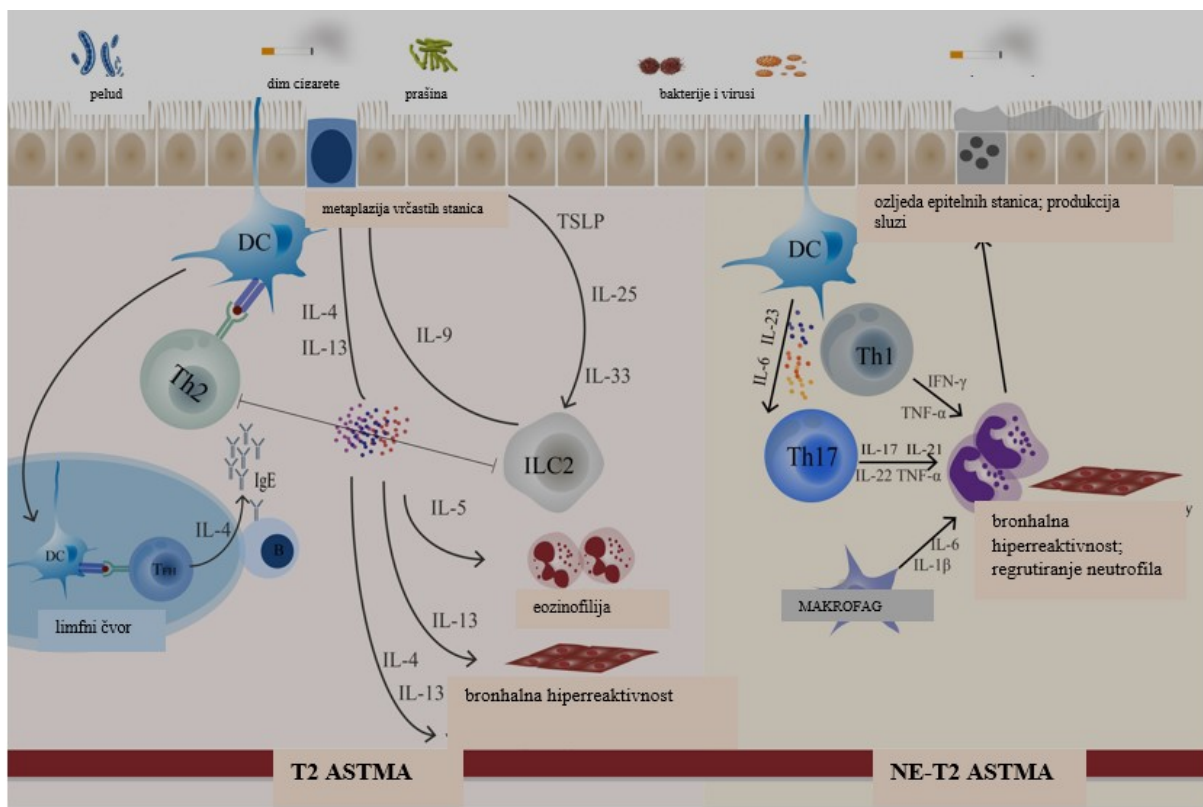
Fenotipizacija predstavlja postupak kojim se na temelju konzistentnih kliničkih i fizioloških osobitosti te odgovarajućih biomarkera mogu definirati skupine bolesnika s predvidivim odgovorom na opće i specifične terapijske opcije. Fenotipizaciju astme preporučuje se provesti u svih bolesnika u kojih izostane povoljan terapijski odgovor na primjenu adekvatnih doza ICS-a. Ovakav pristup omogućuje kvalitetnije i individualizirano liječenje teške astme što je osobito važno pri odabiru različitih terapijskih postupaka, poput primjene specifičnih bioloških lijekova. Valja istaknuti da je područje fenotipizacije astme, usprkos činjenici da se radi o racionalnom i korisnom pristupu, još uvijek daleko od općenito prihvaćenog konsenzusa. (27)

Provedeno je nekoliko studija koje su koristile različite tehnike grupiranja pacijenata kako bi se utvrdile vrste fenotipova astme. Postojale su značajne razlike između istraživanih kohorta, značajki bolesti koje su se koristile, različitih računalnih pristupa, te je bio uključen različit broj ispitanika u grupama. Unatoč ovim razlikama, rezultati svih studija su pokazali da postoje 4 primarna fenotipa astme. To su: blaga alergijska astma s ranim početkom, umjerena do teška alergijska astma s ranim početkom, nealergijska eozinofilna astma s kasnim početkom i nealergijska neeozinofilna astma s kasnim početkom. Ovakva podjela u obzir uzima dob u kojoj se bolest pojavila, funkciju pluća, atopiju i postojanje eozinofila. (28)

Metode grupiranja korištene u SARP (Severe Asthma Research Program) dovele su do identifikacije sljedećih fenotipova; rana alergijska astma s blagom do umjerenom težinom, nealergijska astma s kasnim početkom i čestim egzacerbacijama kod pretilih pacijentica i astma s teškom opstrukcijom protoka zraka i svakodnevnom primjenom OCS-a. U kohorti U-BIOPRED (Unbiased Biomarkers in Prediction of Respiratory Disease Outcomes) koja je uključivala teške pušače i bivše pušače, opisana su tri fenotipa teške astme: astma s kasnim početkom kod bivših ili trenutnih pušača s kroničnom opstrukcijom protoka zraka, teška astma kod nepušača s kroničnom opstrukcijom protoka zraka koji koriste OCS, te astma kod pretilih pacijentica koje imaju česte egzacerbacije, ali normalnu funkciju pluća. Uključivanje eozinofila u sputumu kao markera eozinofilne astme dovelo je do podjele na dva klastera: prvi je neeozinofilna upala koju karakterizira rana pojava, a simptomi prevladavaju u skupini pretilih pacijentica, te eozinofilna upala s kasnim početkom bolesti, povezana s rinosinusitisom, osjetljivošću na aspirin i rekurentnim egzacerbacijama, kasnije opisana kao teški fenotip eozinofilne astme. (29)

## **4.2 Endotipovi teške astme**

Endotip se može smatrati posebnim podtipom određenog stanja kojeg određuje točno definirani patobiološki mehanizam. Dok se fenotipovi uglavnom objašnjavaju i dijele putem vidljivih karakteristika, endotipovi se dijele pomoću biomarkera, mjerljivih čimbenika koji mogu razlikovati fiziološke od patoloških procesa i koji se koriste za izbor terapije i terapijsko praćenje odgovora. Utvrđivanje endotipa u teškoj astmi dobiva sve više na značenju zbog velikog broja bioloških lijekova koji djeluju na upalu tipa 2. Dva su glavna endotipa u astmi/teškoj astmi temeljena na prisutnosti upale potaknute pomoćničkim T limfocitima (engl. T-helper 2, Th2). S obzirom na prevladavajući upalni put razlikujemo: tip 2 (engl. T2-high asthma) s predominacijom Th2 citokinskog profila: IL-4, IL-5 i IL-13; i ne-tip 2 (engl. non-T2 asthma, T2-low asthma) s predominacijom Th1 ili Th17. (30,31)



Slika 3. Razlike između T2 i ne-T2 upale u astmi, prema: Ji T, Li H. T-helper cells and their cytokines in pathogenesis and treatment of asthma. Front Immunol. 2023 Jun 12;14:1149203. (32)

#### 4.2.1 Tip T2 astma

Patofiziološki i upalni procesi kod T2 tipa astme nastaju posredstvom visoke razine citokina tipa 2: IL-5, IL-4, IL-13, IL-25, IL-33 i timusni stromalni limfopoetin (TSLP). Najvažnije stanice u ovoj vrsti astme su T2 pomoćne CD4<sup>+</sup> stanice, koje izlučuju ove citokine i aktiviraju druge urođene i adaptivne imunološke stanice; bazofile, mastocite, B stanice. U dišnim putovima, urođene limfoidne stanice tipa 2 (ILC2s) posebno su važne u stvaranju upalnih odgovora tipa 2 stvaranjem IL-5 i IL-13. IL-5, IL-3, IL-4, IL-9 i IL-13 djeluju kao stimulatori eozinofilne proizvodnje. Oni su uključeni u sazrijevanje eozinofila u krvotoku te regrutiranje i aktivaciju u plućima. IL-25, IL-33 i TSLP su citokini uključeni u aktivaciju eozinofila, ali i hiperreaktivnost dišnih putova i remodeliranje. Aktivirane stanice proizvode upalne molekule koje održavaju i šire upalni proces u dišnim putovima, uzrokujući ozbiljan bronhospazam. (33) Smjernice European Academy of Allergy and Clinical Immunology iz 2020. godine daju različite definicije alergijske i eozinofilne astme, napominjući da su to podskupine tip 2 astme. (34)

TABLICA 2. Prema smjernicama European Academy of Allergy and Clinical Immunology iz 2020. (34, 35)

| Podjela astme | Definicija   |
|---------------|--|
| T2            | Najmanje jedno od sljedećeg: eozinofili u sputumu $\geq 2\%$ , broj eozinofila u krvi $\geq 150$ stanica/mL, FeNO $\geq 20$ ppb, astma uzrokovana alergenom ili zahtijeva održavanje OCS-om. |
| Alergijska    | Simptomi uzrokovani izlaganjem višegodišnjem aeroalergenu, ukupne razine IgE u serumu 30-1300 IU/mL; nisu adekvatno kontrolirani ICS-om ili drugim bronhodilatatorima.                       |
| Eozinofilna   | Najmanje jedno od sljedećeg: eozinofili u sputumu $\geq 1\%$ , broj eozinofila u krvi $\geq 150$ stanica/mL, FeNO $\geq 20$ ppb.   |

#### 4.2.1.1 Biomarkeri T2 tipa astme

Postoji niz biomarkera koji se vezuju uz tip 2 astme. Neki od njih su sljedeći:

1. Broj eozinofila u sputumu daje procjenu o eozinofilnoj upali dišnih puteva i može pružiti važne podatke o fenotipu eozinofilne astme, prognozi i potencijalnom odgovoru na ICS terapiju. Razina eozinofila u sputumu  $\geq 2\%$  ukazuje na eozinofilnu upalu dišnih putova. Povećan broj eozinofila u sputumu povezan je s povećanim rizikom od egzacerbacija. (36)

2. Eozinofili u krvi opsežno su proučavani kao potencijalni biomarkeri upale dišnih puteva u astmi. Podaci iz velike UK kohorte koja je uključivala više od 130 000 pacijenata s astmom bilo koje težine pokazala je da je apsolutni broj eozinofila u krvi  $> 400$  stanica/ $\mu$ L bio povezan s povećanim egzacerbacijama astme i manjim izgledima za postizanje kontrole astme te se stopa egzacerbacija progresivno povećavala s povećanjem broja eozinofila u krvi. (37) Mjerenje apsolutnog broja eozinofila u krvi koristan je biomarker za bolesnike s eozinofilnom astmom, te je ključan za odabir pacijenata koji će se liječiti anti-IL-5 uključujući mepolizumab, reslizumab i benralizumab kao i terapijama koje ciljaju IL-4 i IL-13 puteve kao što je dupilumab. (36)

3. Ukupni (uIgE) i posebno specifični IgE (sIgE) pokazatelji su alergije u astmi. Više od 85% djece s astmom ima alergijsku senzitivizaciju uz vrijednost medijana uIgE 386 [115 - 1286] IU/mL. Neophodno je provjeriti alergijski status te uIgE, jer ovisno o vrijednostima uIgE, uzimajući u obzir i druge važne kriterije, može biti indicirana biološka terapija anti-IgE-om. (30)

4. Kvantitativno mjerenje dušikovog oksida, plinovitog medijatora proizvedenog u stanicama dišnih putova preko enzima sintaze dušikovog oksida (NO), smatra se neizravnim biljegom upale dišnih puteva i tipa 2 astme. Razine FeNO koreliraju s upalom i plućnom eozinofilijom, ovisni su o IL-13, a neovisni o IL-5. FeNO je preporučan kao dodatni biomarker za korištenje u kliničkim ispitivanjima astme. Vrijednosti niskog FeNO su definirane kao <25 ppb (<20 ppb u djece), što je povezano s manjom vjerojatnošću eozinofilne upale ili odgovora na kortikosteroide. Visok FeNO je definiran kao >50 ppb (>35 ppb u djece). Značajno povećanje ili smanjenje FeNO je > 20% (ako je osnovna vrijednost > 50 ppb) ili > 10 ppb (ako je osnovna vrijednost < 50 ppb). Neki od faktora koji utječu na mjerenje FeNO-a i treba ih uzeti u obzir su dob (FeNO raste s godinama u djece), visina, atopijski simptomi, pušenje, uporaba protuupalnih lijekova i tehnika mjerenja. (36, 38)

5. Periostin je protein izvanstaničnog matriksa čija je ekspresija posljedica aktivnosti IL-4 i IL-13 u fibroblastima pluća. Stimulira degranulaciju eozinofila kao i stvaranje superoksidnih aniona i proizvodnju TGF- $\beta$  u eozinofilima. Ekspresija periostina u bronhijalnom tkivu nije povezana s težinom astme ali ima ulogu kao biomarker perzistentne eozinofilne upale dišnih putova unatoč primjeni kortikosteroida. Potencijalna upotreba razine periostina u serumu je procjena odgovora na anti-T2 terapiju. (39)

#### **4.2.2 NeT2 tip astme**

NeT2 tip astme je još uvijek nedovoljno istražen. Ono što je za ovaj endotip astme tipično je odsutnost biomarkera bolesti tipa 2, kao što je eozinofilija. Općenito je karakterizirana neutrofilijom (neutrofili u sputumu >40-60%) ili paucigranulocitnom (normalne razine eozinofila i neutrofila u sputumu) upalom uz nedostatak odgovora na terapiju kortikosteroidima. Astma s niskim T2 odgovorom povezana je s aktivacijom Th1 i/ili Th17 stanice, a nedavne studije su otkrile da neravnoteža Th17/Treg stanica igra važnu ulogu u teškoj i neutrofilnoj astmi otpornoj na steroide. NeT2 astma je povezana s kasnijom dobi na početku bolesti, upotrebom visokih doza kortikosteroida i pretilošću. Ono što je zajedničko

ovim pacijentima je da slabo reagiraju na kortikosteroide. Unatoč tome, ti se pacijenti često liječe tim lijekovima tijekom duljeg vremenskog razdoblja, što je povezano s razvojem brojnih komplikacija. (39, 40) Dva potencijalna mehanizma koji dovode do neutrofilne upale uključuju 1) disregulirani urođeni imunološki odgovor, s mogućim neutrofilnim intrinzičnim abnormalnostima i 2) aktivaciju Th17 upalnog puta. Podtipovi neT2 astme odnosno astme s niskim T2 odgovorom su neutrofilna astma i astma u pretilih. (36)

#### 4.2.2.1 Biomarkeri neT2 astme

Ne T2 astma je uobičajena, ima ju do 45% bolesnika s teškom astmom, a povezuje se s lošim odgovorom na terapiju kortikosteroidima. Za sada nema potvrđenih biomarkera ne-tip 2 astme u kliničkoj praksi. Unatoč tome, molekularni putevi i mogući biomarkeri naširoko su identificirani i proučavani in vitro i in vivo kako bi se otkrili potencijalni terapijski ciljevi. U svrhu podjele endotipova najčešće se radi analiza stanica sputuma. Citologijom sputuma identificiraju se četiri moguća obrasca upale dišnih putova: eozinofilna, neutrofilna, miješana granulocitna i paucigranulocitna astma. (40, 41) Nedavno je uveden potencijalni novi biomarker, mikroRNA (miRNA), male, nekodirajuće RNA molekule koje su odgovorne za kontrolu ekspresije genoma. Jedna miRNA može utjecati na više gena, ali i više miRNA može modificirati transkripciju jednog gena. Ima ulogu u translaciji proteina i uključena je u stanične procese. Također je otkriveno da pojačana regulacija određenih miRNA može rezultirati otpornošću na steroide, porastom IL-8 u epitelnim stanicama i oštećenom plućnom funkcijom koja je obilježje neutrofilne astme, glavnog ne-T2 fenotipa astme. Drugi potencijalni biomarkeri u serumu su citokini, kemokini i specifične molekule koji su povišeni kod astme s niskim T2, kao što su IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, moždani neutrofilni faktor (BDNF), S100A9, folikulin (luči se u slučaju oštećenja epitela), mijeloperoksidaza, neutrofilna elastaza i čimbenik nekroze tumora (TNF) $\alpha$ . Oni imaju potvrđenu ulogu u remodeliranju dišnih putova, razvoju astme nakon infekcije ili utjecaja okoliša, te održavanju neutrofilnih ili paucigranulocitnih upala. (33)

## 5 Liječenje teške astme

Kako bi se razumjela razlika između definicija teško lječive i teške astme ključno je definirati nekontroliranu astmu. Nekontrolirana astma uključuje jedno ili oboje od sljedećeg: 1) loša kontrola simptoma koja uključuje čestu pojavu simptoma i korištenje bronhodilatatora, ograničenu aktivnost i noćna buđenja zbog astme, te 2) česte egzacerbacije ( $\geq 2$ /godina) koje zahtijevaju korištenje OCS-a, ili teška egzacerbacija ( $\geq 1$ /godina) koja je završila hospitalizacijom bolesnika. (1) Teško lječiva astma je ona koja je nekontrolirana unatoč propisivanju srednjih do visokih doza ICS-a s LABA-om ili uz održavanje OCS-om, ili koja zahtijeva liječenje visokim dozama kako bi se održala dobra kontrola simptoma i smanjio rizik od egzacerbacija. U mnogim slučajevima je teško lječiva astma nastala zbog promjenjivih faktora kao što su neispravno korištenje inhalatora, loša adherencija, pušenje, komorbiditeti ili zbog netočno postavljene dijagnoze. Teška astma je podskupina teško lječive astme. Ona označava astmu koja je nekontrolirana unatoč liječenju maksimalno optimiziranim visokim dozama ICS-LABA uz regulirane promjenjive faktore, ili astmu koja se pogoršava pri smanjenju visokih doza lijekova. Astma se ne proglašava teškom ako dođe do značajnog poboljšanja nakon regulacije promjenjivih čimbenika (npr. korištenje inhalatora i adherencija). (1)

### 5.1 Lijekovi za liječenje astme

Lijekovi za liječenje astme dijele se u četiri skupine:

#### 1. Lijekovi za kontrolu bolesti, temeljni protuupalni lijekovi

ICS djeluje tako da postiže kontrolu simptoma, smanjuje upalu dišnih putova, i smanjuje buduće rizike od egzacerbacija. ICS sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima nalazi se u svim opcijama liječenja astme. U slučaju nemogućnosti kontrole bolesti isključivo s ICS-om primjenjuje se ICS u kombinaciji s LABA-om u jednom inhaleru ili ICS s  $\beta_2$ -agonistima brzog i produljenog djelovanja (FABA, engl. fast-acting  $\beta_2$ -agonists). (18)

#### 2. Lijekovi za brzo olakšavanje tegoba

SABA i FABA se koriste po potrebi pri pojavi tegoba ili prije predviđenog napora kod astme izazvane naporom. Neuzimanje lijekova za kontrolu bolesti uz povećanu uporabu SABA po potrebi dovodi do izraženije inflamacije dišnih putova, povećane bronhalne hiperreaktivnosti,



smanjenoga bronhodilatacijskog odgovora te povećanog rizika morbiditeta i mortaliteta. Iz tog se razloga danas preporučuje istodobna primjena ICS-a uz svaki udah bronhodilatatora brzog djelovanja po potrebi, bilo SABA ili FABA. Kombinacija ICS/FABA po konceptu MART-a (MART, engl. maintenance and reliever therapy), iste terapije za održavanje i olakšavanje u astmi, ima prednost što se u istom inhaleru nalaze oba lijeka. Pri pojavi simptoma astme, uz lijek za olakšavanje udahne se i temeljni lijek (ICS), čime se smanjuje upala koja je prouzročila simptome. Taj princip se koristi samo u bolesnika koji uzimaju i inače ICS/FABA-u kao temeljnu terapiju. Kod ostalih bolesnika čija je terapija ICS ili ICS/LABA dodaje se SABA po potrebi, poželjno uz dodatni udah ICS-a. Cilj je liječenja svakog bolesnika s astmom smanjenje uzimanja ili potpuna eliminacija korištenja lijekova za brzo olakšanje tegoba, a to se postiže prilagođavanjem temeljne terapije. (18)

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

Korištenje antagonista leukotrijenskih receptora (LTRA, engl. leukotriene receptor antagonists) uz ICS u određenog broja bolesnika poboljšava protuupalni učinak. Ima izraženiji učinak u bolesnika s pridruženim alergijskim rinitisom i aspirinskom astmom. Ako nakon šest mjeseci primjene nema pozitivnog učinka preporučuje se ukinuti njihovu primjenu, ali kontrolu astme treba detaljno procijeniti. Prilikom uvođenja LTRA u terapiju treba uzeti u obzir potencijalni rizik od njihova negativnog učinka na psihu pojedinih bolesnika, osobito kod osoba sa psihijatrijskim bolestima i ostalih nuspojava, poput eozinofilne granulomatoze s poliangiitisom (EGPA). Antagonisti muskarinskih receptora dugog djelovanja (LAMA, engl. long-acting muscarinic antagonists) mogu se dodati u odvojenom inhaleru (tiotropij u inhaleru s finom maglicom (SMI, engl. soft mist inhaler) ili kao trojna terapija (ICS/LABA/LAMA) u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani primjenom ICS/LABA u srednjim ili visokim dozama, a skloni su egzacerbacijama astme. Teofilin u niskim dozama i pripravcima sa sporim otpuštanjem lijeka može u nekih bolesnika poboljšati kontrolu astme kada se primijeni uz temeljnu terapiju ICS-om u srednjim ili visokim dozama, s ostalim lijekovima za liječenje astme ili bez njih. (18)

### 4. Dodatna terapija teške astme uz preporuku specijalista

Azitromicin 250 ili 500 mg tri puta tjedno tijekom šest mjeseci do godinu dana može smanjiti učestalost egzacerbacija astme zbog svojeg imunomodulacijskog djelovanja. Prije primjene

treba provjeriti sputum na atipične mikobakterije, učiniti EKG (paziti na produljeni QTc i provjeriti nakon mjesec dana liječenja).

Biološki lijekovi (anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4/IL-13, anti-TSLP) se uključuje u terapiju isključivo na preporuku specijalista. Niske doze peroralnih glukokortikoida u dozi <5 mg ekvivalenta prednizona mogu dovesti do poboljšanja kontrole astme. Njihova primjena je opravdana samo nakon temeljite provjere suradljivosti bolesnika, tehnike inhalacije i iscrpljivanja svih ostalih terapijskih opcija, uključivo i procjenu mogućnosti liječenja biološkom terapijom. (18)

## **5.2 Osnovni principi liječenja astme**

Liječenje astme se bazira na postupnoj primjeni terapije. Ovisno o individualnim potrebama pacijenata, intenzitet liječenja se pojačava kako bi se postigla kontrola astme i smanjio rizik od egzacerbacija ili smanjuje nakon dužeg razdoblja kontrole simptoma i odsutnosti egzacerbacija. Postoje dvije odvojene linije liječenja; glavna linija temeljena je na korištenju ICS-a za protuupalno djelovanje i terapiji ublažavanja formoterolom dok je alternativna linija bazirana na ublažavanju tegoba SABA-om. (42) Postoje međunarodne preporuke za liječenje astme koje na godišnjoj razini izdaje GINA, a postoje i nacionalne smjernice pa je tako i Hrvatska izdala nedavno svoje svoje nacionalne smjernice.

TABLICA 3. Primjena lijekova za liječenje astme prema stupnjevima intenziteta liječenja (prema Smjernice za liječenje astme, S. Popović-Grle i sur.) (18)

|   | Korak 1<br>(temeljna<br>terapija) | Korak 2                            | Korak 3                              | Korak 4  | Korak 5  |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--|--|
| Temeljna<br>terapija<br>(ravnopravne<br>opcije,<br>izbor prema<br>osobinama<br>bolesnika) |                                   |                                    |                                      | ICS srednje<br>doze /FABA<br>+tiotropij                                      | ICS visoke doze<br>/LABA<br>+ tiotropij                                  |
|   |                                   | ICS niske<br>doze /FABA<br>(MART)  | ICS srednje doze /<br>FABA<br>(MART) | ICS srednje<br>doze /LABA<br>+tiotropij                                      | ICS visoke doze<br>/FABA<br>+ tiotropij                                  |
|   |                                   | ICS niske<br>doze<br>/LABA         | ICS srednje<br>doze/LABA             | ICS/LABA/LA<br>MA  | ICS/LABA/LAMA  |
|   | ICS niske<br>doze                 | ICS srednje<br>doze                | ICS visoke doze                      | ICS/FABA/LA<br>MA  | ICS/FABA/LAMA  |
| Dodatna<br>terapija   | ± LTRA                            | ± LTRA                             | ± LTRA                               | ± LTRA<br>± teofilin   | ± BIOLOŠKA<br>TERAPIJA<br>± LTRA<br>± teofilin<br>± azitromicin<br>± OCS |
| Olakšivač   | SABA (±<br>ICS)                   | SABA (± ICS)<br>FABA/ICS<br>(MART) | SABA (± ICS)<br>FABA/ICS(MAR<br>T)   | SABA (± ICS)<br>SAMA/SABA<br>FABA/ICS<br>(MART)<br>SABA (± ICS)<br>SABA/SAMA | SABA (± ICS)<br>SABA/SAMA<br>FABA/ICS (MART)                             |

### 5.3 Principi liječenja teške astme

Za liječenje teške astme koriste se lijekovi preporučeni u koraku 5 po Hrvatskim smjernicama i koraku 5 po GINA smjernicama iz 2024. godine. (18) U teškoj astmi, T2 upala je otporna na visoke doze ICS-a te u nekim slučajevima reagira tek na OCS. Ako se koriste visoke doze ICS-a ili OCS, a pacijent ima eozinofile u krvi  $\geq 150/\mu\text{L}$ , FeNO  $\geq 20$  ppb, eozinofile u iskašljaju  $\geq 2\%$ , ili astmu izazvanu alergenima, može se posumnjati na refraktornu T2 upalu. (1) Pacijenti

na OCS terapiji često imaju suprimirane znakove T2 upale, stoga je potrebno mjeriti FeNO i eozinofile prije početka OCS terapije ili na minimalnoj dozi. To treba ponoviti tri puta prije zaključka da nije riječ o T2 upali. Ako su znakovi T2 upale prisutni, dozu ICS-a treba povećati na 3-6 mjeseci, nakon tog perioda provjeriti odgovor na povećanje doze te isključiti astmu izazvanu acetilsalicilnom kiselinom ili alergijsku bronhopulmonalnu aspergilozu. Ako nije riječ o T2 upali, preporučuje se izbjegavanje iritansa, dodatna dijagnostička obrada, dodavanje LAMA-e, antileukotrijena, azitromicina kao imunomodulatornog lijeka ili OCS-a u terapiju, te razmotriti termoplastiku. Kod sumnje na nekontroliranu astmu, treba isključiti nepravilnu upotrebu inhalera, lošu adherenciju, komorbiditete, izloženost alergenima, pretjeranu upotrebu SABA-e, te postojanje anksioznosti, depresije, socio-ekonomskih problema i nuspojava lijekova. Ako je sve navedeno korigirano, preporučuje se modifikacija terapije s dodatkom LAMA, antileukotrijena, ICS/LABA-e, te nakon 3-6 mjeseci slijedi procjena odgovora pacijenta na dodanu terapiju. Ako astma i dalje ostane nekontrolirana, radi se o teškoj astmi. (43) Biološka terapija je indicirana u bolesnika s egzacerbacijama ili lošom kontrolom simptoma unatoč uzimanju visokih doza ICS/LABA i koji imaju prisutne biomarkere T2 upale ili koji trebaju trajno OCS. Pacijenti sa teškom eozinofilnom astmom primaju biološku terapiju koja se temelji na anti-IL5, anti-IL5R $\alpha$  i anti-IL4R $\alpha$ , dok se pacijenti sa teškom alergijskom astmom liječe anti-IgE biološkim lijekovima. (41)

## **5.4 Biološka terapija**

### **5.4.1 Omalizumab**

Omalizumab je rekombinantno monoklonalno protutijelo koje se selektivno veže na Fc dio slobodnog IgE prevenirajući vezanje IgE-a na Fc $\epsilon$ R1 receptore, reducirajući slobodni IgE i ekspresiju receptora. (43) Koristi se za liječenje odraslih i adolescenata (>12 godina) sa umjerenom do teškom perzistentnom alergijskom astmom. (44) Kriteriji za propisivanje lijeka u Hrvatskoj su pozitivan kožni ili laboratorijski test na bar jedan od inhalacijskih alergena, povišena razina IgE (vrijednosti iz literature; odnosno nisu uvjetovani 30 – 1500 kU/L), loša plućna funkcija (FEV1 < 60 %), dnevni simptomi unatoč optimalnoj standardnoj terapiji te ako bolesnici trebaju trajnu ili čestu terapiju peroralnim kortkosteroidima (definirano kao 4 ili više ciklusa tijekom prethodne godine). Obavezna je reevaluacija učinka nakon 12 tjedana liječenja. Primjenjuje se supkutano (sc) svaka 2 – 4 tjedna s dozom određenom na temelju vrijednosti IgE-a i tjelesne težine. (43) Iako su ukupne razine IgE ključne za izračun doze, one nisu

povezane s kliničkim odgovorom. Dok podaci iz kliničkih ispitivanja sugeriraju da su razine drugih biomarkera T2, uključujući FeNO i apsolutni broj eozinofila u krvi  $>250/\mu\text{l}$ , jače povezane s kliničkim odgovorom u smislu smanjenja egzacerbacije, studije u stvarnom svijetu nisu pokazale tu povezanost. (45) Napravljena je meta analiza opservacijskih studija u bolesnika s teškom alergijskom astmom ( $\geq 6$  godina) liječenih omalizumabom  $\geq 16$  tjedana, objavljenih od siječnja 2005. do listopada 2018. U metaanalizi je naglašeno da se učinkovitost omalizumaba ne smanjuje s vremenom te su čak dokazane važne promjene u upravljanju astmom s postizanjem kontrole astme kod 82% ispitanika, povećanjem FEV1 od 250 mL i smanjenjem teških egzacerbacija u 59% slučajeva nakon 12 mjeseci liječenja. Bez obzira na uočenu heterogenost među uključenim studijama, otkrili su da je dodatak omalizumaba također povezan s poboljšanjem ishoda liječenja i smanjenom upotrebom OCS-a, hospitalizacijama i neplaniranim posjetima liječniku. Ova kvantitativna sinteza opservacijskih studija potvrđuje, nadopunjuje i proširuje nalaze učinkovitosti primijećene u randomiziranim kontroliranim studijama kod pacijenata sa teškom alergijskom astmom. (46) Najčešće nuspojave lijeka su: bolovi u zglobovima, posebice rukama i nogama, vrtoglavica, umor, svrbež, osip na koži, prijelomi kostiju te bol ili nelagoda u uhu. (47)

#### **5.4.2 Anti-IL-5/anti-IL-5R $\alpha$ antitijela: mepolizumab, reslizumab i benralizumab**

Mepolizumab je monoklonsko IgG1 protutijelo, a reslizumab IgG4 $\kappa$  humanizirano monoklonsko protutijelo koje djeluje tako da se veže za cirkulirajući IL-5. Benralizumab je rekombinantno IgG1 protutijelo koje se veže za  $\alpha$  lanca receptora za interleukin-5. (48) Indikacija za navedenu terapiju u Hrvatskoj su vrijednost eozinofila u perifernoj krvi  $> 150$  stanica/ $\mu\text{l}$  na početku terapije te  $> 300$  stanica/ $\mu\text{l}$  u zadnjih 12 mjeseci, loša plućna funkcija (FEV1  $< 60\%$ ), bolesnici su imali  $\geq 4$  egzacerbacija koje su zahtijevale primjenu sistemskih kortikosteroida ili su tijekom posljednjih 6 mjeseci kontinuirano liječeni oralnim kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj  $\geq 5$  mg prednizolona. Liječenje se odobrava na 12 mjeseci nakon čega je obvezna procjena terapijskog odgovora. Mepolizumab i benralizumab su u studijama pokazali da reduciraju egzacerbacije, poboljšavaju kvalitetu života, ali nemaju značajnog utjecaja na poboljšanje plućne funkcije, dok se za reslizumab pokazalo da dodatno poboljšava FEV1. (43) Objedinjenih sedamnaest studija s ispitanicima koji su uzimali mepolizumab, reslizumab i benralizumab su dovele do novih zaključaka. Rezultati pokazuju da tretmani usmjereni na IL-5 ili IL-5 receptor smanjuju klinički značajne stope egzacerbacija astme za otprilike polovicu kod sudionika s teškom eozinofilnom astmom koji koriste najmanje srednju dozu ICS-a, a imaju povijest loše kontrole simptoma (dvije ili više egzacerbacija u

prethodnih 12 mjeseci ili rezultat ACQ od 1,5 ili više). Liječenje mepolizumabom i benralizumabom smanjilo je stope egzacerbacija koje su zahtijevale dolazak na odjel hitne pomoći ili bolnički prijem. Sudionici s neozinofilnom astmom iskusili su manje smanjenje stope egzacerbacije astme kada su liječeni benralizumabom. Nisu bili dostupni podaci za liječenje mepolizumabom ili reslizumabom kod sudionika s neozinofilnom astmom; hoće li se ovo otkriće ponoviti s mepolizumabom i reslizumabom nije sigurno jer nisu u tijeku studije koje bi to procijenile. (49) Najčešće prijavljene nuspojave u skupini koja je primala anti-IL-5 terapiju bile su: nazofaringitis, pogoršanje astme, glavobolja, infekcija gornjih dišnih puteva i bronhitis. (50) Nisu zabilježene ozbiljnije nuspojave s bilo kojim anti-IL-5 liječenjem; zapravo, došlo je do smanjenja takvih događaja s benralizumabom. (49)

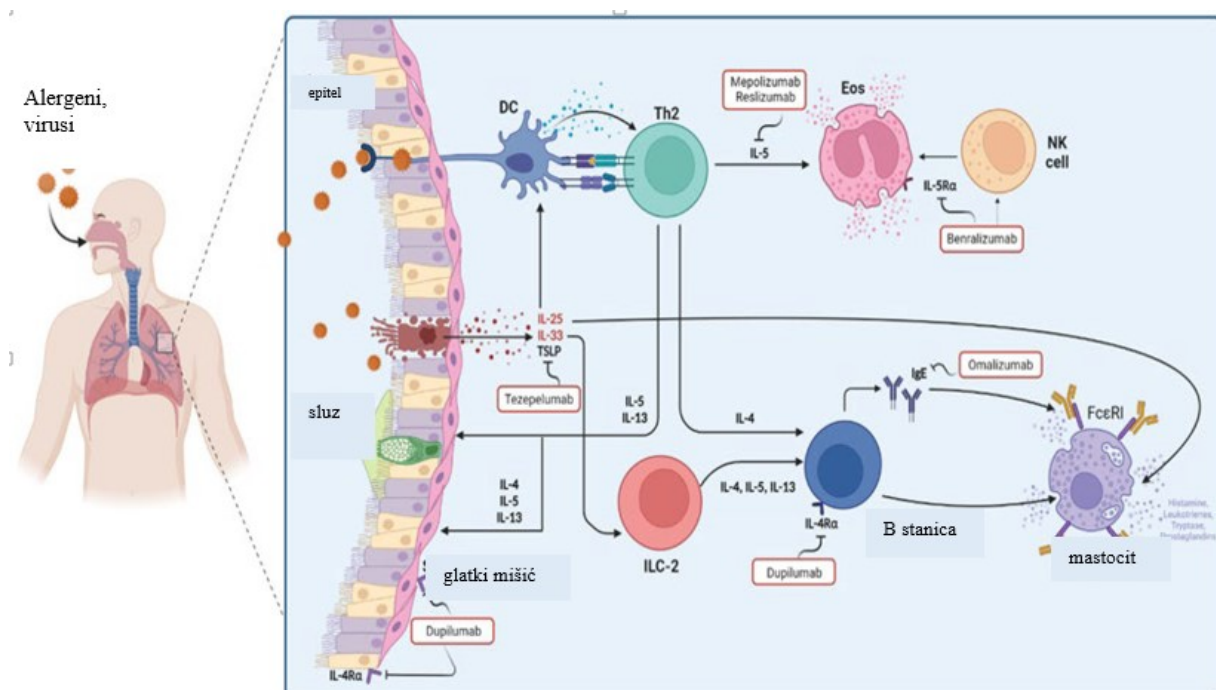
### **5.4.3 Anti-IL4R $\alpha$ antitijelo: dupilumab**

Dupilumab je monoklonalno protutijelo usmjereno na  $\alpha$ -podjedinicu IL-4 receptora što dovodi do blokade učinka T2-citokina, IL-4 i IL-13. (29) Indiciran je za bolesnike s teškom eozinofilnom/T2 astmom u dobi od 12 ili više godina (anti-IL-4R $\alpha$ ) 200 mg ili 300 mg sc svaka 2 tjedna, a 300 mg sc svaka 2 tjedna za tešku astmu ovisnu o OKS-u ili ako je konkomitantno prisutan umjereni/teški atopijski dermatitis. (43) Klinička ispitivanja su pokazala da je dupilumab učinkovit i siguran lijek za pacijente s astmom koju je teško kontrolirati, s vidljivim poboljšanjima u FEV1, dovodi do smanjenih stopa egzacerbacija, smanjuje primjenu oralnih glukokortikoida, smanjuje razinu upalnih markera posredovanih T2 i poboljšava ishode liječenja. Benefiti su najizraženiji kod eozinofilne astme, ali su također dokazani u bolesnika s normalnim brojem eozinofila. (51) Najčešće prijavljene nuspojave uključuju eozinofiliju, reakcije na mjestu injekcije i konjunktivitis. Podaci iz o primjeni dupilumaba u raznim kliničkim centrima opisali su i druge nuspojave kao što su paradoksalno crvenilo glave i vrata, psorijaziformni dermatitis, novonastali seronegativni upalni artritis i entezitis, te novonastala ili pogoršana alopecija areata. (52)

### **5.4.4 Tezepelumab**

Tezepelumab je monoklonalno protutijelo koje blokira aktivnost timus stromalnog limfopoetina (TSLP), citokina uključenog u patogenezu astme. TSLP oslobađaju epitelne stanice dišnih puteva u odgovoru na djelovanje alergena i drugih okolišnih čimbenika te on aktivira upalu u dišnim putevima pokretanjem i T2 i ne-T2 procesa. Ima učinak na T2 citokine IL-4, IL-5 i IL-13, ali i učinak na mastocyte i druge imunološke stanice. TSLP također može imati ključnu ulogu u patofiziologiji astme djelovanjem na hiperreaktivnost i potencijalnom remodelacijom

dišnih puteva. Tezepelumab je odobren u prosincu 2021. kao prvi i jedini biološki lijek za liječenje teške astme bez obzira na postojanje biomarkera i na fenotip. Preporučena doza je 210 mg tezepelumaba putem potkožne injekcije svaka 4 tjedna. (53) Klinička ispitivanja su pokazala da je liječenje tezepelumabom smanjilo godišnju stopu egzacerbacije astme u usporedbi s placebo skupinom, bez obzira na broj eozinofila u krvi, FENO razinu, ili alergijski status. Tezepelumab je također doveo do poboljšanja funkcije pluća, kontrole astme te je smanjena razina T2 upalnih biomarkera (BEC, FENO, IgE, IL-5 i IL-13) u usporedbi s placebo. Osim toga, liječenje tezepelumabom rezultiralo je smanjenjem bronhalne hiperreaktivnosti. (54) Nuspojave uključuju anafilaksiju, povećan rizik od infekcija i srčane probleme. (53)



Slika 4. Mehanizmi biološke terapije odobreni u liječenju teške astme, preuzeto: . Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, et al. Biologic Therapies for Asthma and Allergic Disease: Past, Present, and Future. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(2):270. (55)

#### 5.4.5 Bronhalna termoplastika

Bronhijalna termoplastika (BT) je bronhoskopski zahvat koji se koristi za liječenje teške perzistentne astme kod pacijenata starijih od 18 godina čija astma nije dobro kontrolirana lijekovima. U BT, radiofrekvencija (RF) ablacijska sonda umetnuta je u pacijentov bronh kroz bronhoskop; RF energija se primjenjuje na stijenke dišnih putova kako bi se smanjila količina

i funkcija glatkih mišićnih stanica, čime se sprječavaju ili ublažavaju egzacerbacije astme. Indiciran je u bolesnika s teškom astmom koji ostaju simptomatski unatoč dobroj suradljivosti i adekvatnom liječenju visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (ICS) i dugodjelujućih beta antagonista (LABA). BT u liječenju teške astme djeluje dulji vremenski period. Preporuča se da BT izvodi iskusan bronhoskopičar, što smanjuje rizik od komplikacija. BT se izvodi tri puta, s najmanjim razmakom od tri tjedna. Prvi zahvat se radi u desnom donjem režnju, drugi u lijevom donjem režnju, a završni zahvat obuhvaća oba gornja režnja. Iako je BT pružio novi pogled na liječenje teške astme, postoji zabrinutost zbog štetnih učinaka i komplikacija povezanih s BT-om. Studije su pokazale da su pacijenti liječeni BT-om imali značajno veću učestalost nuspojava tijekom liječenja u usporedbi s kontrolom. Nuspojave su uključivale akutnu egzacerbaciju bronhijalne astme, hipoksemiju, bronhospazam, manja krvarenja, upalu pluća i neishemičnu bol u prsima. (56)

## **5.5 Izazovi liječenja teške astme**

Trenutno nema dobro definiranih kriterija za dobar odgovor na biološku terapiju (T2-high astma), ali treba uzeti u obzir broj i težinu egzacerbacija, kontrolu simptoma, plućnu funkciju, nuspojave, redukciju dotadašnje terapije i zadovoljstvo pacijenta. Ako je odgovor dvojbena, preporučuje se produžiti terapiju na 6 – 12 mjeseci. Ako nema odgovora, treba zaustaviti uvedenu biološku terapiju i razmisliti o promjeni na drugu biološku terapiju. Provjeriti odgovor nakon 3 – 4 mjeseca i zatim svakih 3 – 6 mjeseci. Preporučuje se prvo reducirati ili prekinuti OCS zbog njihovih sistemskih nuspojava, uz praćenje odgovora u obliku praćenja kontrole simptoma. Potrebno je naglasiti da biološka terapija često ne utječe na pad vrijednosti FeNO te njegove vrijednosti ne koreliraju direktno s kontrolom bolesti niti stupnjem težine astme. Smanjenje doze ICS-a može se razmotriti nakon 3 – 6 mjeseci biološke terapije, ali ne prestati s inhalacijskom terapijom u potpunosti. Potrebno je nastaviti barem s umjerenom dozom ICS-a te educirati bolesnike da koriste i dalje svoje inhalere bez obzira na to što imaju bolju kontrolu simptoma. Makrolidi se zbog svog imunomodulatornog učinka preporučaju kod teške ne-T2 astme jer se pokazalo da smanjuju stopu egzacerbacija za 46 %, stoga se može uzeti u obzir u onih pacijenata koji imaju nizak broj eozinofila u krvi ( $< 0,2 \times 10^9/L$  u odsutnosti kortikosteroidne terapije) i onih koji imaju česte egzacerbacije. (43)



## 5.6 Budućnost u liječenju teške astme

U tijeku su istraživanja i drugih potencijalnih bioloških lijekova koji bi imali povoljan utjecaj na liječenje astme. Astegolimab je IgG2 monoklonalno protutijelo koje se veže za ST2, IL-33 receptor i na taj način blokira signalizaciju IL-33. Studija faze 2b ZENYATTA233 procijenila je djelotvornan učinak astegolimaba u bolesnika s teškom astmom. Astegolimab se dobro podnosio te je bio siguran i učinkovit u smanjenju godišnjih egzacerbacija astme u 54. tjednu. Ipak, za sad još nije pokazao značajnu korist u usporedbi s placebo u apsolutnoj promjeni FEV1. Itepekimab je humani IgG4 anti-IL-33 monoklonalno protutijelo. Ispitivanje faze 2 uspoređivalo je sigurnost i učinkovitost itepekimaba, dupilumaba, itepekimab plus dupilumab i placebo u bolesnika s umjerenom do teškom astmom. Gubitak kontrole simptoma astme je zabilježen u 22% kod itepekimaba, 27% u kombinaciji i 19% kod dupilumaba. Ipak, te su vrijednosti bile niže nego u placebo skupini (41%). Prebronhodilatacijski FEV1 povećan je s monoterapijama itepekimabom i dupilumabom, ali ne i s kombiniranom terapijom. Ipetekimab je poboljšao kontrolu astme i kvalitetu života u usporedbi s placebo te je doveo do smanjenog broja eozinofila u perifernoj krvi. Potonji rezultati su u skladu s ulogom IL-33 u patogenezi egzacerbacija astme i ograničenja protoka zraka u astmi. Daljnje istrage potrebne su kako bi se ispitalo može li blokada osi IL-33/ST2 modificirati remodeliranje dišnih putova kod bolesnika s astmom. (38)

## 6 Zaključak

Teška astma je kompleksna i heterogena bolest koja zahtijeva personalizirani pristup. Liječenje se temelji na suvremenim smjernicama, te započinje primjenom visokih doza temeljnih lijekova, nakon čega slijedi fenotipizacija u svrhu pronalaska odgovarajućih bioloških lijekova. Biološka terapija usmjerena na IgE, citokine ili njihove receptore je iz temelja promijenila dogme liječenja bolesnika s teškom astmom. Monoklonalna protutijela koja blokiraju IgE (omalizumab), IL-5/IL-5R $\alpha$  os (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), IL-4R $\alpha$  (dupilumab) ili TSLP (tezepelumab) dovode do dugotrajnog i značajnog poboljšanja kontrole simptoma, a samim time i kvalitete života u većine bolesnika s teškom astmom. Unatoč tome, trenutačna saznanja o kratkoročnim i dugoročnim učincima biološke terapije na remodeliranje dišnih putova u astmi su nepotpuna. Istraživanje načina na koji se događa remodelacija dišnih putova u astmi ostaje ključna u razjašnjavanju patofiziologije teške astme. Isto tako, unatoč činjenici da postupno razumijemo sve više o imunologiji tip 2 astme, potrebno je više istraživačkog rada za neT2 astmu kako bi se osmislile odgovarajuće terapije na temelju endotipa.

## **7 Zahvale**

Zahvaljujem se doc.dr.sc. Andrei Vukić Dugac na pomoći i savjetima pri pisanju ovog diplomskog rada.

Najviše hvala mojoj obitelji koji su mi bili bezuvjetna podrška tijekom cijelog studija.

## 8 Literatura

1. Global Initiative for Asthma. 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024 [Pristupljeno 15.05.2024. ] Dostupno na: <https://ginasthma.org/reports/>
2. Zhang J, Dong L. Status and prospects: personalized treatment and biomarker for airway remodeling in asthma. *J Thorac Dis.* 2020;12(10):6090-6101.
3. King GG, James A, Harkness L, Wark PAB. Pathophysiology of severe asthma: We've only just started. *Respirology.* 2018;23(3):262-271.
4. Svjetski dan astme 2022. [Internet]. [Pristupljeno 10.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-javno-zdravstvo/svjetski-dan-astme-2022-g/>
5. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):5-15
6. International Severe Asthma Registry: Mission Statement. *Chest.* 2021;160(5):1989.
7. Bradding P, Porsbjerg C, Côté A, Dahlén SE, Hallstrand TS, Brightling CE. Airway hyperresponsiveness in asthma: The role of the epithelium. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(5):1181-1193.
8. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev.* 2020;36:118-127.
9. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5 Suppl 1:S2-S6.
10. Varricchi G, Brightling CE, Grainge C, Lambrecht BN, Chanez P. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era. *Eur Respir J.* 2024;63(4):2301619. Published 2024 Apr 18.
11. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5 Suppl 1(Suppl 1):S11-S16.
12. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med.* 2022;132(4):16250.

13. Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):685-693.
14. Mirabelli MC, Zock JP, Plana E, et al. Occupational risk factors for asthma among nurses and related healthcare professionals in an international study. *Occup Environ Med.* 2007;64(7):474-479.
15. MacKay K. Stirring Up Asthma Problems: What is Baker's Asthma? [Pristupljeno 20.06.2024.] Dostupno na: <https://asthma.net/living/what-is-bakers>
16. Miller RL, Grayson MH, Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(6):1430-1441.
17. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet.* 2018;391(10122):783-800.
- Leung C, Sin DD. Asthma-COPD Overlap: What Are the Important Questions?. *Chest.* 2022;161(2):330-344.
18. Popović-Grle S, Vrbica Ž, Gomerčić Palčić M, Bulat Kardum Lj, Škrinjarić Cincar S i sur. Smjernice za liječenje astme Hrvatskoga pulmološkog društva, Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga torakalnog društva *Liječ Vjesn* 2023;145:161–183
19. Plavec D, Turkalj M, Erceg D. Funkcionalna dijagnostika astme, *MEDICUS* 2011. Vol. 20, No. 2, 145 – 149 [Pristupljeno 10.06.2024.] Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/120179>
20. Padem N, Saltoun C. Classification of asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):385-388.
21. Murphy KR, Solis J. National Asthma Education and Prevention Program 2020 Guidelines: What's Important for Primary Care. *J Fam Pract.* 2021;70(6S):S19-S28.
22. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2024 [Pristupljeno 24.05.2024.] Dostupno na: <https://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pd>
23. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2024 [Pristupljeno 21.05.2024.] Dostupno na: <https://www.guidelinecentral.com/guideline/41774/>
24. Lommatzsch M. Remission in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2024;30(3):325-329.

25. O'Toole J, Mikulic L, Kaminsky DA. Epidemiology and Pulmonary Physiology of Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(3):425-438
26. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2018;52(1):1352020. Published 2018 Jul 27.
27. Popović-Grle S, Tudorić N, Jalušić-Glunčić T, Basara L i sur. Astma, što je to [Pristupljeno 29.05.2024.] Dostupno na: <https://govorimoorakupluca.com/wp-content/uploads/2021/09/ASTMA-STO-JE-TO-informacijska-knjizica.pdf>
28. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):1-12.
29. Chung KF, Dixey P, Abubakar-Waziri H, et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin Med J (Engl).* 2022;135(10):1141-1155. Published 2022 May 20.
30. Kljaić Bukvić B, Ivković-Jureković I, Navratil M, Rogulj M, Bandić D, Kelečić J, Šegulja S, Richter D i sur. Od fenotipa do teške astme, *Paediatr Croat.* 2022;66:23-9 [Pristupljeno 30.05.2024.] Dostupno na: <https://www.paedcro.com/en/2125-from-phenotype-to-biological-treatment-of-severe-asthma>
31. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Res Pract.* 2018;4:10. Published 2018 Dec 21.
32. Ji T, Li H. T-helper cells and their cytokines in pathogenesis and treatment of asthma. *Front Immunol.* 2023 Jun 12;14:1149203.
33. Popović-Grle S, Štajduhar A, Lampalo M, Rnjak D. Biomarkers in Different Asthma Phenotypes. *Genes (Basel).* 2021;12(6):801. Published 2021 May 25.
34. Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, Silver J, Howarth P, Lugogo NL. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(2):169-180.
35. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021;76(1):14-44.

36. Narenda D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101332.
37. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):849-858.
38. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):299-311
39. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):219-233.
40. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021;184(9):2521-2522.
41. Peri F, Amaddeo A, Badina L, Maschio M, Barbi E, Ghirardo S. T2-Low Asthma: A Discussed but Still Orphan Disease. *Biomedicines.* 2023;11(4):1226. Published 2023 Apr 20.
42. Beasley R, Bruce P, Houghton C, Hatter L. The ICS/Formoterol Reliever Therapy Regimen in Asthma: A Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(3):762-772.e1.
43. Gomerčić Palčić M. Što je to teška astma?, *Medicus* 2021;30(2):169-174 [Pristupljeno 13.06.2024.] Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/clanak/383659>
44. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):804-811.
45. Rogers L, Jesenak M, Bjermer L, Hanania N, Seys S, Diamant Z. Biologics in severe asthma: A pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. Published: September 28, 2023 [Pristupljeno 1.06.2024.] Dostupno na: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(23\)00302-5/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(23)00302-5/fulltext)
46. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(7):2702-2714.

47. Omalizumab (Subcutaneous Route), [Pristupljeno 1.06.2024.] Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/omalizumab-subcutaneous-route/side-effects/drg-20065207>
48. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet*. 2015;386(9998):1086-1096.
49. Farne HA, Wilson A, Milan S, Banchoff E, Yang F, Powell CVE. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 7. Art. No.: CD010834. Accessed 10 June 2024.
50. Li W, Tang SC, Jin L. Adverse events of anti-IL-5 drugs in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials and real-world evidence-based assessments. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):70. Published 2024 Feb 3.
51. Grey A, Katelaris CH. Dupilumab in the treatment of asthma. *Immunotherapy*. 2019;11(10):859-872.
52. Pappa G, Sgouros D, Theodoropoulos K, et al. The IL-4/-13 Axis and Its Blocking in the Treatment of Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2022;11(19):5633. Published 2022 Sep 24.
53. Tezspire, INN-tezepelumab, [Pristupljeno 1.06.2024.] Dostupno na: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160280/anx\\_160280\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160280/anx_160280_en.pdf)
54. Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, et al. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(1):13-24.
55. Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, et al. Biologic Therapies for Asthma and Allergic Disease: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):270. Published 2023 Feb 10.
56. Wu S, Li S, Zhang P, Fang N, Qiu C. Recent advances in bronchial thermoplasty for severe asthma: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2022;10(6):370.
57. Varricchi G, Ferri S, Pepys J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy*. 2022;77(12):3538-3552.



## 9 Životopis

Rođena sam u Zagrebu 26.01.2000. godine. Nakon osnovnoškolskog obrazovanja upisujem Gimnaziju Tituša Brezovačkog. 2018. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu.