

Epidemiologija astme u Republici Hrvatskoj

Čutura, Dominik - Mate

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:105:863310>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-19**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dominik – Mate Čutura

EPIDEMIOLOGIJA ASTME U REPUBLICI
HRVATSKOJ

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dominik – Mate Čutura

EPIDEMIOLOGIJA ASTME U REPUBLICI
HRVATSKOJ

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad je izrađen u Školi narodnog zdravlja „Andrija štampar“, Katedri za medicinsku statistiku, epidemiologiju i informatiku pod vodstvom prof. dr. sc. Nataše Antoljak, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Popis kratica:

ASK – acetil – salicilna kiselina

cAMP – ciklički adenozin monofosfat

DALY – disability adjusted life years

DPI - dry powder inhaler

ECRHS - European Community Respiratory Health Survey

FEF – forced expiratory flow

FEV – forsirani ekspiracijski volumen

FEV1 – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FRC – funkcionalni rezidualni kapacitet

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

GINA – Global Initiative for Asthma

HFA – Health for All

ICAM-1 - Intercellular Adhesion Molecule 1

IgE – imunoglobulin E

IKS – inhalacijski kortikosteroidi

ISAAC - International Study of Asthma and Allergy in Childhood

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LABA – simpatomimetici dugog djelovanja

LTRA – antagonisti leukotrijenskih receptora

MDI – metered dose inhaler

NANK – neadrenergičko – nekolinergički sustav

NHLBI – National heart, Lung and Blood Institute

NO – dušični oksid

OKS – oralni kortikosteroidi

PEF – Peek Expiratory Flow

SABA – simpatomimetici kratkog djelovanja

VC – vitalni kapacitet

VCAM-1 - Vascular Cell Adhesion Molecule 1

SADRŽAJ:

1. SAŽETAK	7
2. SUMMARY	8
3. ASTMA	1
3.1. Etiologija astme	1
3.2. Patogeneza astme	2
3.3. Strukturno – funkcionalne promjene u astmi	3
3.4. Patofiziologija astme	4
3.5. Klinička slika.....	5
3.6. Diferencijalna dijagnoza astme.....	7
3.7. Dijagnostički postupak.....	8
3.8. Liječenje astme	10
3.8.1. Opće mjere	10
3.8.2. Farmakoterapija astme	10
3.8.3. Liječenje astme prema GINA smjernicama (revizija 2014.).....	13
3.8.4. Liječenje egzacerbacija astme	16
4. EPIDEMIOLOGIJA ASTME	17
4.1. Prevalencija astme	17
4.2. Mortalitet od astme	19
4.3. Javnozdravstveno značenje astme	21
5. EPIDEMIOLOGIJA ASTME U HRVATSKOJ	23
5.1. Astma u djelatnosti opće medicine	24
5.2. Astma u djelatnosti zdravstvene zaštite dojenčadi i predškolske djece	25
5.3. Astma u djelatnosti medicine rada.....	27
5.4. Astma u djelatnosti hitne medicinske pomoći	28
5.5. Hospitalizacije zbog astme	29

5.6. Mortalitet od astme (Hrvatska)	30
5.7. Zaključak	32
6. ZAHVALE.....	34
7. LITERATURA.....	35
8. ŽIVOTOPIS	39

1. SAŽETAK

Epidemiologija astme u Republici Hrvatskoj

Dominik – Mate Čutura

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva. Kliničke manifestacije bolesti su odraz pojačanog intenziteta upale. Astma je vrlo heterogena bolest. Smatra se kako je uvjetovana kombinacijom genetskih i okolišnih čimbenika. Temeljne patogenetske karakteristike astme su upala dišnih puteva i hiperreaktivnost bronha. Klinička slika i simptomi su promjenjivi. U astmi se izmjenjuju razdoblja potpune odsutnosti simptoma sa egzacerbacijama bolesti. U dijagnostici astme se rabe brojni testovi, no nijedan nije dovoljno osjetljiv i specifičan. Testovi plućne funkcije imaju najveće značenje u postavljanju dijagnoze i procjeni težine astme. Liječenje astme zahtijeva opsežan plan koji uključuje opće mjere, farmakoterapiju i edukaciju bolesnika. Kortikosteroidi su smatrani najkorisnijim lijekovima za kontrolu bolesti, a beta₂-agonisti kratkog djelovanja su najčešće korišteni lijekovi za trenutno olakšanje simptoma. Liječenje se provodi prema GINA smjernicama. Astma je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u svijetu. Procjenjuje se da je 2011. Godine 250 – 300 milijuna ljudi u svijetu bolovalo od astme, a godišnje od nje umire 250 000 ljudi. Prevalencija i incidencija astme je posljednjih desetljeća u porastu kod djece i kod odraslih. Prevalencija astme u svijetu se trenutno kreće između 1-18%. Viša prevalencija se primjećuje u razvijenijim državama. Iako se smrtnost od astme u zadnjih nekoliko godina smanjila, još uvijek postoji. Smatra se da astma uzrokuje 1 od 250 smrti u svijetu. Prema zdravstvenim troškovima, astma je 5. u svijetu i ima veliko javnozdravstveno značenje. Prevalencija astme u Hrvatskoj se kreće između 5-8% u djece i školske mladeži, a pretpostavlja se da je prevalencija u općoj populaciji između 3-4%. Astma je odgovorna za oko 0,13% smrti godišnje u Hrvatskoj, a dobno standardizirana stopa smrtnosti iznosi 0,86/100.000 stanovnika. Astma se smatra globalnim problemom i „bremenom“ populacije. Istraživanje uzroka astme i provedba primarne i sekundarne prevencije su ključ strategije za smanjenje pobola i smrtnosti od astme.

Ključne riječi: astma, epidemiologija, Hrvatska

2. SUMMARY

Epidemiology of asthma in Republic of Croatia

Dominik – Mate Čutura

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. Clinical manifestations of the disease are a result of increased intensity of the inflammation. Asthma is a heterogeneous disease. It is believed that asthma is caused by combination of genetic and environmental factors. Main pathogenetic features of asthma are inflammation of the airways and bronchial hyperreactivity. Signs and symptoms of asthma vary. Periods of complete absence of symptoms alternate with exacerbations of the disease. Many tests are being used in diagnosis of asthma, but none of them are sufficiently sensitive nor specific enough. Lung function tests have the most value in diagnosing and assessing the severity of asthma. Treatment of asthma requires a comprehensive plan that includes general measures, drug therapy and patient education. Corticosteroids are considered to be the most useful drugs in disease control, and short – acting beta2-agonists are most common medication used for the temporary relief of symptoms. Patients are treated according to GINA guidelines. Asthma is one of the most common chronic diseases in the world. As of 2011, 250–300 million people worldwide are affected by asthma, and approximately 250,000 people die per year from the disease. The prevalence and incidence of asthma in recent decades are increasing in both children and adults. The prevalence of asthma in the world is currently between 1-18%. Higher prevalence is observed in countries with higher economic standard. Although mortality from asthma has been reduced in recent years, it still exists. It is believed that asthma is the cause of 1/250 deaths in the world. Asthma is fifth in the world in health care costs and has a large significance in public health. The prevalence of asthma in Croatia ranges between 5-8% in children, and it is assumed that the prevalence in the general population ranges between 3-4%. Asthma is responsible for approximately 0.13% of all the deaths in Croatia, and the age-standardized death rate was 0.86/100,000. Asthma is considered a global problem and the "burden" to the population. Future research of the causes of asthma and implementation of primary and secondary prevention methods is the key strategy for reducing morbidity and mortality of asthma.

Key words: asthma, epidemiology, Croatia

3. ASTMA

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva. Upalna reakcija je karakterizirana kompleksnom interakcijom upalnih medijatora, živčanog sustava i efektornih stanica (mastocita, eozinofila i limfocita T). Obilježja i simptomi astme su ponavljajući napadaji kašlja, zaduhe, piskanja i napetosti u prsnom košu. Funkcionalne karakteristike astme su bronhoopstrukcija, koja može biti spontano ili uz pomoć lijekova reverzibilna te hiperreaktivnost dišnih puteva.

Ključni element u definiciji astme je upala. Upalna reakcija je najčešće trajna, no promjenjivog je intenziteta. Simptomi bolesti su često odsutni tijekom niske razine upalne aktivnosti, no i tada se upala može dokazati raznim testovima (bronhoprovokacijskim testom, biopsijom sluznice). Kliničke manifestacija bolesti (napadaji ili egzacerbacije) odraz su pojačanog intenziteta upale. Neliječena upala s vremenom uzrokuje strukturne promjene dišnih puteva, a simptomi i poremećaj plućne funkcije postaju trajni. Stoga dijagnostički i terapijski postupci trebaju biti usmjereni prema pravodobnoj dijagnozi i učinkovitoj kontroli upale (Tudorić N i Pavičić F 2008).

3.1. Etiologija astme

Astma je vrlo heterogena bolest. Smatra se kako je uvjetovana kombinacijom genetskih i okolišnih čimbenika (Martinez FD 2007).

GENETSKI ČIMBENICI

Pozitivna obiteljska anamneza astme i veća učestalost pojave u nekim obiteljima upućuju na genetsku sklonost kao uzrok astme. Ober C. i Hoffjan S. su 2006. otkrili povezanost astme sa više od 100 gena, a pronalazi ih se i više. Istraživanja na blizancima su pokazala da učinak genetskih čimbenika na razvoj astme varira u ovisnosti o populacijama na kojima su istraživanja učinjena (Nieminen MM et al. 1991). U slučaju pojave bolesti kod jednog jednojajčanog blizanca, rizik nastupa astme kod drugog iznosi oko 25% (Elward GD et al. 2010).

OKOLIŠNI ČIMBENICI

S razvojem astme se povezuju mnogi okolišni čimbenici u koje spadaju: alergeni, infekcije, onečišćenja u atmosferi (kemikalije, duhanski dim), mala porođajna težina, način prehrane, tjelesna aktivnost, snažni emocionalni podražaj, hladan zrak, lijekovi itd. Alergeni su specifični okolišni čimbenici koji kod osoba s preosjetljivošću izazivaju alergijsku reakciju (reakciju preosjetljivosti tipa I) (Chapmann MD et al. 2000). Kao najčešći alergeni se spominju alergeni grinja, perja, dlaka i epidermisa domaćih životinja te plijesni. U sezonskoj astmi, alergeni su peludi trava, korova i stabala (Tudorić N, Pavičić F 2008).

Osim toga, astma se povezuje i sa socioekonomskim statusom (higijenska hipoteza). Higijenska hipoteza je teorija koja povećanje učestalosti astme diljem svijeta pokušava objasniti smanjenim izlaganjem bakterijama i virusima tijekom djetinjstva (Ramsey CD, Celedon JC 2005). Dokaz koji podupire tu teoriju je smanjena prevalencija astme na seoskim domaćinstvima i u kućanstvima s kućnim ljubimcima (Brooks C et al. 2013).

3.2. Patogeneza astme

Temeljne patogenetske karakteristike astme su upala dišnih puteva i hiperreaktivnost bronha. Razina hiperreaktivnosti je u izravnoj vezi sa stupnjem aktivnosti upale. Mogući mehanizmi nastanka hiperreaktivnosti su zadebljanje stijenke dišnih puteva, oštećenje epitela, edem sluznice, poremećaj parasimpatičke kontrole, aktivacija aksonskog refleksa i poremećaj funkcije mišićnih stanica u dišnim putevima (Tudorić N, Pavičić F 2008). Najvjerojatnije se radi o kombinaciji više mehanizama.

U upalnoj reakciji sudjeluju brojne stanice, a među njima najvažniju ulogu imaju mastociti, eozinofili, limfociti T, makrofagi i epitelne stanice. Mastociti se nalaze u epitelu i submukozi bronha, a interakcijom IgE–antitijela vezanog na mastocit i specifičnog antigena dolazi do degranulacije mastocita i oslobađanja upalnih medijatora. Eozinofili su najznačajnije efektorske stanice u astmi i odgovorne su za lokalno oštećenje tkiva. Povišena koncentracija upalnih medijatora u plućima uzrokuje povećan prijelaz eozinofila u pluća, potiče njihovu aktivaciju i degranulaciju.

Najvažniji čimbenici oštećenja tkiva koji se oslobađaju iz eozinofila su glavni bazični protein, eozinofilni kationski protein, eozinofilni neurotoksini i eozinofilna peroksidaza. (Tudorić N, Pavičić F 2008). Limfociti T imaju ključnu ulogu u regulaciji i održavanju upalne reakcije te su zaslužni za kroničnost upalne reakcije. Za patogenezu astme je osobito važna subpopulacija limfocita Th2. Th2 limfociti proizvodnjom citokina induciraju produkciju IgE protutjela iz limfocita B i aktiviraju eozinofilne granulocite (Holt PG 2004). Makrofagi također imaju ulogu u patogenezi astme, sudjelujući u prezentaciji antigena u interakciji s limfocitima T te sudjelujući u oštećenju tkiva. Epitelne stanice nisu samo anatomska barijera, nego aktivno sudjeluju u upalnoj reakciji. Aktivirane epitelne i endotelne stanice pokazuju povećanu aktivaciju adhezijskih molekula ICAM-1 i VCAM-1 koje su odgovorne za regrutaciju upalnih stanica, posebice eozinofila i limfocita T (Larche M et al. 2003).

Brojni upalni medijatori koji se oslobađaju iz efektorskih stanica uzrokuju povećanu propusnost krvnih žila, edem sluznice, spazam mišića i pojačanu sekreciju sluzi. Zbog toga dolazi do smanjenog protoka zraka u dišnim putevima i nastanka kliničkih simptoma bolesti (Tudorić N, Pavičić F 2008).

Uz stanične upalne mehanizme, u patogenezi astme sudjeluje i živčani sustav. Poremećaj se može dogoditi na razini adrenergičkog, kolinergičkog i neadrenergičko-nekolinergičkog (NANK) sustava (Tudorić N, Pavičić F 2008). S obzirom na interakciju imunskog i živčanog sustava, govori se o neuroimunskoj etiopatogenezi astme.

3.3. Strukturno – funkcionalne promjene u astmi

Uz ranije navedenu i opisanu upalu bronhalne sluznice, u astmi dolazi i do drugih promjena u dišnim putevima. Te promjene su remodeliranje bronha, bronhoopstrukcija i bronhalna hiperreaktivnost.

Remodeliranje bronha je proces koji uzrokuje ireverzibilne promjene u strukturi bronha. Sastoji se od hipertrofije mišića, neoangiogeneze, kronične infiltracije upalnim stanicama, hiperplazije vrčastih stanica, depozicije kolagena, zadebljanja bazalne membrane i smanjenja elastičnosti zida dišnih puteva (Bousquet J et al. 2000).

Opstrukcija bronha nastaje kao rezultat upalne reakcije za vrijeme egzacerbacija. Izravni uzrok opstrukcije bronha su edem sluznice, kontrakcija glatkih mišića bronha i hipersekrecija sluzi. Opstrukcija se javlja u svim fenotipovima astme i u svim dobnim skupinama.

Hiperreaktivnost bronha se opisuje kao sklonost sužavanju dišnih puteva nakon izlaganja određenim podražajima. Nastaje kao posljedica trajne upale u bronhalnom stablu, a inducira se inhalacijom alergena. Za određivanje razine hiperreaktivnosti bronha se koristi metakolinski test. Test se provodi inhalacijom otopine metakolina u rastućim koncentracijama, a provodi se dok ne dođe do redukcije FEV1 za 20%. Ovisno o koncentraciji koja je potrebna za izazivanje pada FEV1 za 20% govorimo o blagoj, srednje teškoj i teškoj hiperreaktivnosti.

3.4. Patofiziologija astme

Bez obzira na vrstu pokretača (alergeni, infekcija, napor, lijekovi, emocionalni čimbenici), astmatski napadaj je karakteriziran uniformnim promjenama plućne funkcije i izmjene plinova (Tudorić N, Pavičić F 2008).

PLUĆNA FUNKCIJA

Tijekom astmatskog napadaja dolazi do porasta otpora u dišnim putevima zbog suženja lumena bronha. Do suženja dolazi zbog bronhospazama, edema i retencije veće količine sekreta. Zbog povećanog otpora pluća se otežano prazne, smanjen je ekspiracijski protok i forsirani ekspiracijski volumen (FEV) te dolazi do sniženja vitalnog kapaciteta pluća (VC). Također se povećavaju rezidualni volumen i funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC). Zadržavanje zraka uzrokuje hiperinflaciju pluća i distenziju prsnog koša. Za astmu je karakterističan spirometrijski nalaz opstruktivnih smetnji ventilacije: snižen FEV1, snižen FEF 25-75% i snižen omjer FEV1/VC (Tudorić N, Pavičić F 2008).

IZMJENA PLINOVA

Distribucija udahnutog zraka ovisi o otporu u dišnim putevima i rastegljivosti alveola. U zdravim plućima je punjenje i pražnjenje čitavih pluća sinkronizirano. U astmatskom napadaju je otpor u dišnim putevima neravnomjerno raspoređen pa nastaje nesinkronizirano punjenje i pražnjenje pluća (Tudorić N, Pavičić F 2008). Neki dijelovi pluća su hiperventilirani (uz posljedičnu hipokapniju i porast mrtvog prostora), a veći dio pluća je hipoventiliran (uz hipoksemiju i arterijsko-venski šant). Zbog toga je najčešći obrazac poremećaja plinova u arterijskoj krvi: hipoksemija, hipokapnija i respiracijska alkalozna (Tudorić N, Pavičić F 2008). Saturacija hemoglobina kisikom je najčešće u granicama normale.

3.5. Klinička slika

Klinička slika i simptomi su promjenjivi. U astmi se izmjenjuju razdoblja potpune odsutnosti ili minimalnih simptoma sa egzacerbacijama bolesti. Astma se prema težini kliničke slike dijeli na povremenu (intermitentnu) i trajnu. Trajna astma ima tri stupnja težina: blaga trajna, umjerena trajna i teška trajna astma. Ova podjela se temelji na težini simptoma prije primjene lijekova i na testovima plućne funkcije. Osoba u svakom stupnju astme može doživjeti teške i smrtonosne napadaje. Također, stupanj težine se može spontano ili uz liječenje promijeniti.

Tablica 1. Stupnjevi težine astme prije liječenja na temelju jednostavnih anamnestičkih podataka i mjerenja vršnog protoka, prema NHLBI Guideline (2007).

Stupanj	Učestalost simptoma	Tjelesna aktivnost	Noćni simptomi	%PEF od predviđenog	PEF varijabilnost
1. Stupanj Povremena	≤2 dana/tjedan	bez ograničenja	≤2 dana/mjesec	≥80%	<20%
2. Stupanj Blaga trajna	>2 dana/tjedan, ali ne svaki dan	ograničena tjelesna aktivnost	3–4 dana/mjesec	≥80%	20–30%
3. Stupanj Umjerena trajna	Svakodnevno	ograničena tjelesna aktivnost	>1 dan/tjedan, ali ne svaki dan	60–80%	>30%
4. Stupanj Teška trajna	Trajni	Jako ograničena tjelesna aktivnost	Često (7×/tjedan)	<60%	>30%

Napadaji astme mogu biti blagi i kratkotrajni, ali kod nekih bolesnika mogu biti teški, čak i smrtonosni. Teži napadaji mogu biti potaknuti višim koncentracijama alergena, virusnim infekcijama, naporom ili zagađenjem zraka (Tudorić N, Pavičić F 2008). Napadaj astme (egzacerbacija) obično počinje naglo. Tipični simptomi su kratkoća daha, zviždanje, pritisak u prsima i kašalj. Ponekad, pogotovo kod djece, napadaju prethodi svrbež na prednjoj strani vrata i prsnog koša te suh kašalj. Egzacerbacije se češće javljaju noću ili ujutro, a težinu napada nije moguće predvidjeti. Također, kod atopijske astme, mogu biti pridruženi simptomi alergijske hunjavice i/ili konjunktivitisa.

Klinički status ovisi o težini astmatskog napadaja. Prisutna je tahipneja u različitom stupnju, a bolesnikov govor je isprekidan. Bolesnik obično sjedi nagnut naprijed i pri disanju upotrebljava pomoćnu respiratornu muskulaturu. Perkusijom prsnog koša se može otkriti hipersonoritet, a prilikom auskultacije se nalazi produljen ekspirij s difuzno rasprostranjenim, polifonim, asinkronim, visokofrekventnim zvižducima u inspiriju i ekspiriju. U vrlo teškim napadajima zbog manjeg protoka

zraka auskultatorni fenomeni postaju sve tiši, što upozorava na životnu ugroženost bolesnika.

Pojava cijanoze, tahikardije, smetenosti i pospanosti bolesnika upućuje na progresiju napadaja. Udisaji postaju sve plići, a tahipneja sve izraženija. Pojavljuje se i paradoksalno bilo (pad sistoličkog tlaka u inspiriju za više od 10 mmHg) (Tudorić N, Pavičić F 2008). Težina egzacerbacije se može procijeniti ocjenom simptoma, fizikalnog nalaza, plućne funkcije i analizom plinova u arterijskoj krvi.

Tablica 2. Inicijalna procjena težine egzacerbacije, prema Tudorić et al. 2007.

	Blaga	Umjerena	Teška
Iscrpljenost	Ne	Ne	Da, uz paradoksalne pokrete prsnog koša
Govor u ..	Rečenicama	Frazama	Riječima
Puls	<100/min	100-120/min	>120/min
Paradoksalni puls	Nije izražen, <10 mmHg	Može biti izražen, 10-25 mmHg	Često izražen, >25 mmHg
Centralna cijanoza	Nema	Može postojati	Skoro uvijek prisutna
Intenzitet piskanja	Varijabilan	Umjereno jak	Skoro uvijek tišina
PEF	>75%	50-75%	<50% ili <100 L/min
Pulsna oksimetrija	>95%	92-95%	<92%
Acidobazni status	Nije potreban	Ukoliko je loš odgovor na početno liječenje	Da

3.6. Diferencijalna dijagnoza astme

Mnoge bolesti mogu uzrokovati simptome slične astmi. Kod djece u obzir dolaze bolesti gornjih dišnih puteva poput alergijskog rinitisa i sinusitisa, aspiracija stranog tijela, stenoza dušnika, tumori vrata, traheomalacija, žilni prstenovi i povećani limfni čvorovi. Kod odraslih se kao diferencijalno – dijagnostički problem pojavljuju KOPB, kongestivno zatajenje srca, tumori dišnih puteva te kašalj uzrokovan primjenom ACE inhibitora. Disfunkcija larinksa se pojavljuje kod odraslih i kod djece (NHLBI Guideline 2007). Isto tako, u diferencijalnoj dijagnozi treba misliti i na

neke rijeđe bolesti poput plućne eozinofilije, plućni vaskulitisi, karcinoid i mastocitoza (Tudorić N, Pavičić F 2008).

Na tijek astme također utječu hipertenzija, debljina, kardiovaskularne bolesti, GERB, poremećaji sna, predmenstrualno razdoblje i različiti psihološki čimbenici (Tudorić N, Pavičić F 2008).

3.7. Dijagnostički postupak

U dijagnostici astme se rabe brojni testovi, no nijedan nije dovoljno osjetljiv i specifičan sam po sebi. Za dijagnostiku se koriste: anamneza, klinički pregled, laboratorijski testovi, alergološki testovi, rendgenska snimka pluća i najvažnije, testovi plućne funkcije (spirometrija). Dijagnostičke testove treba interpretirati u odnosu na kliničku sliku pacijenta i fizikalni nalaz na plućima. Iscrpna anamneza je vrlo bitna i prvi je korak pri postavljanju dijagnoze. Već na temelju anamneze možemo posumnjati na astmu i poduzeti daljnje dijagnostičke testove. Klinički pregled pacijenta treba uključivati opći status i status gornjih i donjih dišnih puteva. Također, potrebno je u statusu uočiti postoje li mjerljivi pokazatelji egzacerbacije bolesti (frekvencija disanja, frekvencija pulsa, saturacija hemoglobina kisikom) (Killian KJ et al. 2000).

Od laboratorijskih testova je najvažniji broj eozinofila u krvi i iskašljaju. Nalaz eozinofilije je čest čak i kod bolesnika s nealergijskim oblicima astme, a stupanj eozinofilije često korelira sa težinom bolesti. Može se odrediti i serumska razina eozinofilnog kationskog proteina (ECP) te NO u izdahnutom zraku. Ti testovi se koriste u procjeni intenziteta alergijske upale (Tudorić N, Pavičić F 2008).

Za identifikaciju alergena koji uzrokuju pogoršanje bolesti se koristi alergološko testiranje na najčešće inhalacijske te nutritivne alergene. U posebnim oblicima astme se provode provokacijski testovi lijekovima (ASK) i aditivima (sulfid, tartrazin) (Tudorić N, Pavičić F, 2008.). Također, moguće je određivanje razine ukupnog IgE (radioimmunosorbent test, RIST) i specifičnog IgE (radioalergosorbent test, RAST).

Radiološki nalaz pluća je u većini slučajeva normalan, no treba ga učiniti kako bi se isključile druge plućne bolesti i eventualne komplikacije astme (pneumotoraks i pneumomediastinum) (Tudorić N, Pavičić F 2008). Također je korisna i rendgenska snimka paranazalnih sinusa.

Testovi plućne funkcije imaju najveće značenje u postavljanju dijagnoze i procjeni težine astme. Njima možemo utvrditi stupanj bronhopneumonije, poremećaj izmjene plinova, reaktivnost bronha na alergene i kemikalije (bronhoprovokacijski testovi), procijeniti odgovor na lijekove te pratiti tijek kroz dulje razdoblje (Tudorić N, Pavičić F 2008). Parametar FEV1 daje dobar uvid u težinu bolesti i najčešće je rabljen pokazatelj u praćenju tijeka bolesti. U praćenju se koristi i krivulja protok/volumen koja mjeri forsirani ekspiracijski protok pri 25-75% VC (FEF 25-75) i daje dobar uvid u stanje centralnih i perifernih bronha (Tudorić N, Pavičić F 2008).

Za dokazivanje astme nezaobilazni su farmakodinamski (bronhodilatacijski) testovi reverzibilnosti bronhopneumonije (salbutamol se koristi kao bronhodilatator) te bronhoprovokacijski testovi (Tudorić N, Pavičić F 2008). Nalaz reverzibilnosti bronhopneumonije (povećanje FEV1 za više od 12%) govori u prilog dijagnozi astme. Testovi reverzibilnosti bronhopneumonije mogu pomoći u razlikovanju astme od KOPB-a.

U dnevnom praćenju astme se mjeri vršni protok zraka u ekspiriju (peak expiratory flow, PEF). Mjerenja se vrše pomoću jednostavnog i prenosivog mjerača PEF-a (peak flow meter). Svakodnevno mjerenje PEF-a je važan čimbenik u samokontroli bolesti i korisno je dijagnostičko sredstvo. Osim apsolutnih vrijednosti vršnog protoka, mjere se i dnevne varijabilnosti nalaza (razlike jutarnjih i večernjih vrijednosti) (Tudorić N, Pavičić F 2008).

Svaki dijagnostički postupak treba završiti procjenom težine bolesti i egzacerbacija (prema ranije navedenim kriterijima), a na toj procjeni se temelji odabir načina liječenja astme (Tudorić N, Pavičić F 2008).

3.8. Liječenje astme

Liječenje astme zahtijeva opsežan plan koji uključuje opće mjere, farmakoterapiju i edukaciju bolesnika. U liječenju astme koriste se GINA (Globalna inicijativa za astmu) smjernice. Cilj liječenja je potpuna kontrola bolesti, što znači: odsutnost ili što manji broj simptoma i egzacerbacija, odsutnost potrebe hitnih intervencija, normalna tjelesna aktivnost i normalna plućna funkcija (Tudorić N, Pavičić F 2008). Istraživanja su pokazala da se dobra kontrola astme ne provodi samo uzimanjem lijekovima, već je nužna i edukacija bolesnika. Bolesnika treba poučiti trajnom praćenju težine bolesti na temelju simptoma i mjerenja PEF-a te, izbjegavanju pokretača astme te pisanju i provođenju individualnog plana liječenja (Tudorić N, Pavičić F 2008). Loša suradnja bolesnika i liječnika rezultira lošijom kontrolom bolesti, češćim egzacerbacijama i hospitalizacijama.

3.8.1. Opće mjere

Najveće značenje u kontroli astme ima izbjegavanje pokretača astme. U slučaju alergijske astme treba izbjegavati kontakt s alergenima. Najčešći alergeni su grinje kućne prašine, plijesni i alergeni kućnih ljubimaca. U uklanjanju tih alergena pomažu različite mjere poput: uklanjanja starih sagova i tapeciranog namještaja, korištenje nepropusnih navlaka za madrace, akaricidna sredstva, fungicidne boje itd. Kod peludne astme se preporuča izbjegavanje duljeg boravka u prirodi u doba kad je visoka koncentracija alergena u zraku (Tudorić N, Pavičić F 2008). Osim tih specifičnih pokretača astme, potrebno je izbjegavati i nespecifične pokretače. Među najčešće nespecifične pokretače astme spadaju duhanski dim, kemijski iritansi, stres i infekcije. Pušenje je posebice opasno za astmatičare i trebalo bi ga strogo izbjegavati (Tudorić N, Pavičić F 2008).

3.8.2. Farmakoterapija astme

Lijekovi koje koristimo u liječenju astme se dijele u dvije glavne skupine: lijekovi koji brzo ublažavaju simptome (simptomatski lijekovi) i lijekovi za dugotrajnu kontrolu bolesti (osnovni lijekovi) (NHLBI Guideline 2007). U prvu skupinu lijekova

spadaju beta2–agonisti adrenergičkih receptora, teofilinski pripravci i antikolinergici. Drugu skupinu čine kortikosteroidi, kromoni i antileukotrijeni. Pristup liječenju je stupnjevit, a prednost se uvijek daje inhalacijskim pripravcima.

AGONISTI ADRENERGIČKIH RECEPTORA

Ta skupina lijekova opušta glatke mišiće bronha i modificira oslobađanje upalnih medijatora stimulacijom sustava adenilat ciklaza – cAMP (Tudorić N, Pavičić F 2008). Također, inhibiraju pojačanu propusnost mikrovaskulature i poboljšavaju mukocilijarni klirens. U liječenju astme se koriste selektivni beta2–agonisti adrenergičkih receptora jer imaju znatno manji učinak na srce. Beta2–agonisti kratkog djelovanja (salbutamol, fenoterol, terbutalin) se koriste u liječenju akutnih simptoma astme. Beta2–agonisti dugog djelovanja se koriste u težim oblicima astme sa inhalacijskim kortikosteroidima.

Salbutamol je jedini beta2–agonist kratkog djelovanja registriran kod nas (Tudorić N, Pavičić F 2008). Koristi se u obliku aerosola (raspršivačem fiksnih doza – metered dose inhaler, MDI). Djelovanje lijeka počinje za nekoliko minuta i traje 4 sata (Tudorić N, Pavičić F 2008). Nuspojave lijeka su tremor, nesаницe, tahikardija i hipokalijemija (osobito kod djece).

Salmeterol je beta2–agonist dugog djelovanja. Koristi se u obliku inhalacije pomoću MDI-a ili pomoću raspršivača praškastog lijeka (dry powder inhaler, DPI). Učinak salmeterola traje 12 sati i prikladan je u prevenciji ranojutarnjih i noćnih napadaja (tada najčešće nastaju napadaji). Pri većim dozama se mogu javiti nuspojave kao i kod ostalih beta2–agonista (tremor, tahikardija, palpitacije, glavobolje te hipokalijemija) (Tudorić N, Pavičić F 2008). Salmeterol se ne primjenjuje u liječenju akutnih napadaj, nego u kroničnoj astmi u kombinaciji sa inhalacijskim kortikosteroidima. Zbog mogućih nuspojava se ne primjenjuje kao monoterapija (Fanta CH 2009).

TEOFILINI

Teofilini djeluju opuštajući glatke mišiće bronha, a pripisuje im se i blagi protuupalni učinak. Mehanizam djelovanja im se temelji na neselektivnoj inhibiciji fosfodiesteraze (Tudorić N, Pavičić F 2008).

Najpopularniji derivat teofilina je aminofilin. Aminofilin se može primjenjivati u obliku iv. injekcija, im. injekcija supozitorija i retard tableta. Zbog male terapijske širine se primjena teofilinskih derivata izbjegava. Iznimka su samo iv. injekcije koje se mogu koristiti u snažnim akutnim napadajima astme. Teofilin uzrokuje mnoge nuspojave poput: tahikardije, palpitacije, aritmije, mučnine, anoreksije, hipotenzije itd. (Tudorić N, Pavičić F 2008).

ANTIKOLINERGICI (PARASIMPATOLITICI)

Svoje bronhorelaksacijsko djelovanje ostvaruju blokadom muskarinskih kolinergičkih receptora u glatkim mišićima bronha. Primjenjuju se kod pacijenata koji ne podnose liječenje beta 2 – agonistima kratkog djelovanja (Self T et al. 2009). U primijeni su antikolinergik kratkog djelovanja, ipratropij – bromid i dugodjelujući (24 sata) tiotropij.

KORTIKOSTEROIDI

Kortikosteroidi se smatraju najkorisnijim i najdjelotvornijim lijekovima za dugotrajno liječenje astme (NHLBI Guideline 2007.). Njihov protuupalni učinak se temelji na inhibiciji nakupljanja upalnih stanica, inhibiciji aktivacije upalnih stanica te blokadi sinteze upalnih medijatora, adhezijskih molekula i leukotrijena. Najčešće se primjenjuju inhalacijskim putem (ICS), osim u slučaju teške trajne bolesti i akutnih napadaja kada se mogu primijeniti oralno. Redovita primjena kortikosteroida u svim oblicima astme sprečava nastanak egzacerbacija, smanjuje potrebu za bolničkim liječenjem, smanjuje korištenje simptomatskih lijekova (beta 2 – agonista kratkog djelovanja) i smanjuje smrtnost (Tudorić N, Pavičić F 2008). Od inhalacijskih kortikosteroida, kod nas su dostupni: beklometazon – dipropionat, flutikazon – propionat, budezonid i ciklezonid. Inhalacijski kortikosteroidi se često koriste u kombinaciji sa beta 2 – agonistima dugog djelovanja. Poznate kombinacije lijekova su flutikazon – propionat + salmeterol i budezonid + formeterol. Kortikosteroidi mogu izazvati lokalne, a pri oralnoj primjeni i sustavne nuspojave. Lokalne nuspojave pri inhalacijskoj upotrebi su promuklost i kandidoza usta i ždrijela. Te nuspojave se mogu izbjeći ispiranjem usta nakon inhalacije lijeka. Glavna sustavna nuspojava je supersija adrenalne aktivnosti, no rijetka je pri preporučenim dozama.

ANTAGONISTI LEUKOTRIJENSKIH RECEPTORA (ANTILEUKOTRIJENI)

Antileukotrijeni modificiraju učinke leukotrijena djelujući na razini leukotrijenskih receptora ili inhibicijom 5 – LO. Predstavnik te skupine lijekova kod nas je montelukast. Montelukast se primjenjuje peroralno (tablete) i pokazuje sličan protuupalni učinak kao i male doze inhalacijskih kortikosteroida. Mogu se koristiti umjesto inhalacijskih kortikosteroida u blažim oblicima ili uz inhalacijske kortikosteroide u umjerenim oblicima astme (Tudorić N, Pavičić F 2008). Ne primjenjuju se u akutnim napadajima bolesti (Watts K, Chavasse RJ 2012).

KROMONI

Kromoni inhibiraju oslobađanje upalnih medijatora (stabiliziraju mastocite), ublažavaju ranu i kasnu alergijsku reakciju te smanjuju hiperreaktivnost bronha (Tudorić N, Pavičić F 2008). Primjenjuju se inhalacijskim putem. U današnje vrijeme su skoro u potpunosti potisnuti iz primjene zbog veće učinkovitosti koju pokazuju inhalacijski kortikosteroidi (NHLBI Guideline 2007.). Ipak, mogu se koristiti kao zamjena za male doze inhalacijskih kortikosteroida.

3.8.3. Liječenje astme prema GINA smjernicama (revizija 2014.)

Pristup liječenju astme je stupnjeviti, prema koracima. Cilj liječenja je postizanje i održavanje kontrole bolesti kroz dulji vremenski period. Liječenje se sastoji od 5 terapijskih koraka, a u svakom koraku pacijentu treba osigurati lijek za trenutačno olakšavanje simptoma. Potreba za učestalim korištenjem lijeka za olakšavanje simptoma je znak nekontrolirane astme i upućuje na potrebu povišenja doze temeljnih lijekova i „prelazak“ na idući korak liječenja. Klinička kontrolirana astma je ona kod koje: nema dnevnih simptoma (simptomi se javljaju dva ili manje puta u tjedan dana), nema ograničenja dnevnih aktivnosti, nema noćnih simptoma ili buđenja zbog astme, nema uporabe lijeka za olakšavanje simptoma (lijek se koristi dva ili manje puta tjedno), (GINA Guidelines 2014.).

Tablica 3. Razina kontrole simptoma u astmi, prema GINA Guidelines 2014.

U posljednjih 4 tjedna, da li je pacijent imao:		
Dnevne simptome više od dva puta tjedno	DA	NE
Ustajanje po noći zbog astme	DA	NE
Korištenje lijeka za olakšavanje simptoma više od dva puta tjedno	DA	NE
Ograničenje aktivnosti zbog astme	DA	NE

0 odgovora DA – dobro kontrolirana astma

1-2 odgovora DA – djelomično kontrolirana astma

3-4 odgovora DA – nekontrolirana astma

Liječenje najčešće započinje prvim ili drugim korakom, a ako na taj način astma nije kontrolirana, prelazi se na idući viši korak liječenja. Pacijenti se kontroliraju 1-3 mjeseca nakon početka liječenja, a kasnije svakih 3-12 mjeseci kako bi se utvrdilo je li astma zadovoljavajuće kontrolirana (GINA Guidelines 2014.). Također, kontrole se vrše u roku od tjedan dana nakon svake egzacerbacije bolesti. U slučaju da je astma dobro kontrolirana kroz 3 mjeseca, može se razmotriti povratak na niži korak liječenja.

Tablica 4. Postupanje na određenoj razini kontrole, prema GINA Guidelines 2014.

RAZINA KONTROLE	TERAPIJSKI POSTUPAK
Kontrolirana	Naći i održavati najniži korak kontrole
Djelomično kontrolirana	Razmotriti prelazak na viši korak
Nekontrolirana	Prijeći na viši korak
Egzacerbacija	Liječiti egzacerbaciju

Tablica 5. Stupnjevito liječenje astme po terapijskim koracima, prema GINA Guidelines 2014.

	KORAK 1	KORAK 2	KORAK 3	KORAK 4	KORAK 5
Preporučeni temeljna terapija		Niska doza IKS	Niska doza IKS/LABA	Srednja – visoka doza IKS/LABA	Propisati dodatne lijekove, npr. anti - IgE
Alternativna temeljna terapija	Razmotriti niske doze IKS	LTRA, niska doza teofilina	Srednja – visoka doza IKS/LABA, niska doza IKS+LTRA (ili + teofilin)	Dodati tiotropij, visoka doza IKS+LTRA (ili + teofilin)	Dodati tiotropij, niska doza OKS
Lijek za olakšavanje simptoma	SABA po potrebi			SABA ili niska doza IKS/formeterol po potrebi	

IKS – inhalacijski kortikosteroid, LABA – simpatomimetici dugog djelovanja, LTRA – antagonisti leukotrijenskih receptora, SABA – simpatomimetici kratkog djelovanja, OKS – oralni kortikosteroidi

Dodatak uz tablicu 5.:

- Educirati bolesnike o kontroli bolesti (samokontrola, pisanje terapijskog plana)
- Kontrolirati faktore rizika i komorbiditet (pušenje, debljina anksioznost)
- Poučiti o općim mjerama liječenja (fizička aktivnost, smanjenje tjelesne mase, izbjegavanje provokacijskih čimbenika)
- Razmotriti prelazak na viši korak kod: nekontroliranih simptoma, egzacerbacija ili rizika od nastanka egzacerbacija
- Razmotriti prelazak na niži korak kod: kontroliranih simptoma kroz 3 mjeseca + niski rizik od egzacerbacija

KORAK 1: SABA po potrebi bez osnovne terapije

Indicirano ako su simptomi rijetki, nema buđenja po noći, nije bilo egzacerbacija u zadnjih godinu dana, FEV1 u granicama normale. Druge opcije: niske doze IKS svakodnevno.

KORAK 2: Niske doze IKS svakodnevno + SABA po potrebi

Druge opcije: LTRA (manje učinkovito nego IKS), IKS/LABA.

KORAK 3: Niske doze IKS/LABA svakodnevno + SABA po potrebi

Druge opcije: srednje doze IKS.

KORAK 4: Niske doze IKS/formeterol ili srednje doze IKS/LABA, SABA po potrebi

Druge opcije: Tiotropij, visoke doze IKS/LABA, alternativna osnovna terapija (LTRA ili teofilin).

KORAK 5: Uputiti pacijenta specijalistu za dodatnu terapiju

Dodatna terapija uključuje anti – IgE (omalizumab) kod teške alergijske astme.
Druge opcije: Tiotropij, OKS

3.8.4. Liječenje egzacerbacija astme

Egzacerbacija astme je akutno ili subakutno pogoršanje simptoma i plućne funkcije. Ponekad je egzacerbacija ujedno i prva pojava astme. Većinu bolesnika sa egzacerbacijom možemo liječiti ambulantno, a kod nekih je potrebna i hospitalizacija. Kod svakog bolesnika je potrebno procijeniti težinu egzacerbacije brzim fizikalnim pregledom (sposobnost govora pacijenta, frekvencija disanja, puls, saturacija, PEF). Liječenje se započinje primjenom SABA i kisika pomoću maske kod svih oblika egzacerbacije. Nakon procjenu, u slučaju teške egzacerbacije pacijenta upućujemo na hospitalizaciju, a u slučaju pojave simptoma pospanosti, konfuzije i oslabljenog šuma disanja pacijenta upućujemo na odjel intenzivnog liječenja (GINA Guidelines 2014). Kod tih pacijenata u terapiji se koristi SABA inhalacijski, ipratropij bromid inhalacijski, kisik i sistemski kortikosteroidi. Kod bolesnika koje odlučimo liječiti ambulantno primjenjujemo ponovljene doze SABA inhalatorom, oralne kortikosteroide i kisik, a cilj je postići saturaciju hemoglobina kisikom 93-95% (GINA Guidelines 2014.).

Većina egzacerbacija nastaje kao rezultat neadekvatno liječene astme. Nakon svake egzacerbacije je potrebno provesti kontrolu terapije te razmisliti o prelasku na idući korak liječenja (GINA Guidelines 2014.).

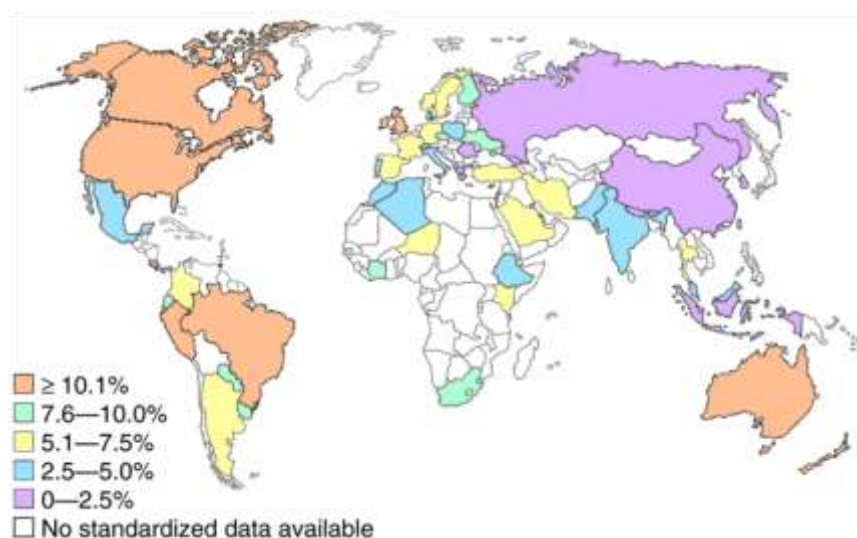
4. EPIDEMIOLOGIJA ASTME

Astma je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u svijetu. Procjenjuje se da je 2011. godine 250 – 300 milijuna ljudi u svijetu bolovalo od astme, a godišnje od nje umire 250 000 ljudi (WHO 2011). Prevalencija i incidencija astme je posljednjih desetljeća u porastu kod djece i kod odraslih (Global Burden of Asthma 2004). Porast broja oboljelih od astme se bilježi u područjima koja se tek razvijaju i urbaniziraju te poprimaju zapadnjački način života. S procjenom porasta proporcije urbane populacije sa 45 na 59% do kraja 2025., smatra se da će broj oboljelih od astme narasti za 100 milijuna (Global Burden of Asthma 2004). Broja DALY-a (disability - adjusted life years) izgubljenih od astme u svijetu se procjenjuje na 15 milijuna godišnje, što odražava visoku prevalenciju astme u svijetu (Global Burden of Asthma 2004). Procjenjuje se da je astma uzrok 1 od 250 smrti u svijetu. Većina od tih smrti se može spriječiti pravilnom primjenom medikacije prilikom teških napadaja astme (Global Burden of Asthma 2004). Astma je uzrok visokih ekonomskih troškova u svijetu zbog izravnih medicinskih (hospitalizacije i potrošnja lijekova) te neizravnih troškova (bolovanja i prerani gubitak života) (Global Burden of Asthma 2004). Zbog navedenih razloga, astma se smatra globalnim problemom i „bremenom“ populacije. Istraživanje uzroka astme i provedba primarne i sekundarne prevencije su ključ strategije za smanjenje pobola i smrtnosti od astme.

4.1. Prevalencija astme

Istraživanja o prevalenciji astme su do 90-tih godina prošlog stoljeća bila metodološki problematična. Rezultati istraživanja o učestalosti astme su se međusobno razlikovali, a ovisili su o načinu definiranja astme u pojedinom istraživanju. Najviši postotci prevalencije su dobiveni u istraživanju gdje se promatrao samo jedan simptom astme, bilo kad u životu (piskanje ili sviranje u prsnom košu – eng. wheezing). Istraživanje se provodilo kod djece školske dobi, a rezultati su pokazali najvišu prevalenciju od 27,2% u Novom Zelandu ili npr. 6,3% u Kini. U drugom istraživanju gdje se za kriterij astme rabilo pozitivno inhalacijsko provokacijsko testiranje metilkolinom, prevalencija je bila niža, 20% u Novom Zelandu i 4,1% u Kini. Također, prevalencija je viša u istraživanjima gdje se prati

„astma bilo kad tijekom života“ nego kad se prati „sadašnja astma tijekom zadnjih godinu dana. U istraživanju u kojem se pratila „sadašnja astma“ prevalencija je iznosila 9,1% u Novom Zelandu i 1,9% u Kini (Woolcock AJ, Peat JK 1995). 90-tih godina je provedeno nekoliko standardiziranih i izjednačenih epidemioloških postupaka u istraživanju učestalosti astme kod odraslih, između ostalih i Istraživanje Europske zajednice o respiracijskom zdravlju (Burney PGJ et al. 1995). Istraživanje prevalencije kod djece je provedeno u sklopu ISAAC studije (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) (Asher I et al. 1995).



Slika 1. Prevalencija astme u svijetu, preuzeto sa <http://www.alvesco.com/en/About-asthma>, prema *Global Burden of asthma 2004*.

Prevalencija astme u svijetu se trenutno kreće između 1-18%, a ovisi o zemljopisnom području (Global Burden of Asthma 2004). Najveća prevalencija astme je na području Velike Britanije, u Novom Zelandu i Australiji (Slika 1.). Najviša razina prevalencije je općenito zabilježena u zemljama engleskog govornog područja. Također, primjećuje se viša prevalencija u razvijenijim državama. Što se tiče rasa, ne postoji značajna razlika u prevalenciji, no primijećen je različit odgovor na određene lijekove. Afroamerikanci imaju lošiji odgovor na beta2–agoniste dugog djelovanja (LABA), čak i kad se uzimaju sa inhalacijskim kortikosteroidima (Wechsler ME et al. 2011).

Prema rezultatima istraživanja ECRHS-a prevalencija astme u Europi varira od 2 – 3,3% u Italiji, Španjolskoj, Grčkoj, Njemačkoj i Austriji te od 8 – 11,9% u Velikoj Britaniji, Australiji i Novom Zelandu.

Zbog velikih razlika prevalencija astme u određenim državama (najviša prevalencija u Škotskoj – 18,4%, najniža u Macauu – 0,7%) Svjetska Zdravstvena Organizacija (SZO) je odlučila provesti svoj upitnik (World Health Survey, WHS) u 70 zemalja. Da bi se ispitanik smatrao pozitivnim, potrebno je bilo odgovoriti pozitivno na jedno od 3 ponuđenih pitanja. Sva pitanja su se odnosila na posljednjih 12 mjeseci. Prema rezultatima tog istraživanja, prevalencija astme u svijetu iznosi 4,5% (To T et al. 2012).

Tijekom posljednjih desetljeća je uočen porast broja oboljelih od astme do 50%, svakih 10 godina (CDC 1982-1992). U posljednje vrijeme u zemljama s visokom prevalencijom se primjećuje stagnacija porasta astme (plato) (Bosquet J et al. 2005). Povećanje broja oboljelih od astme koje se predviđa se uglavnom odnosi na zemlje u razvoju.

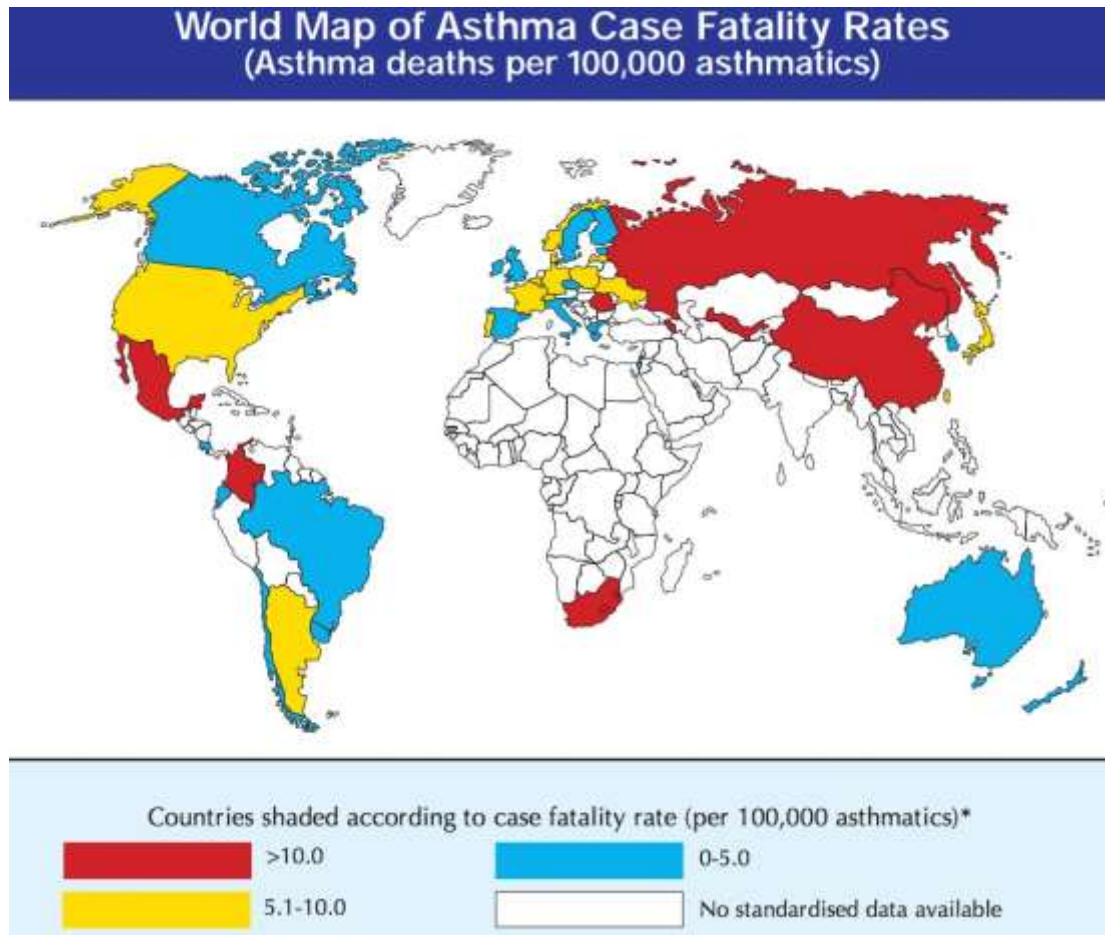
4.2. Mortalitet od astme

Smrtnost se nakon uvođenja u liječenje kvalitetnih protuupalnih lijekova značajno smanjila, no još uvijek postoji. Mortalitet u astmi se počeo istraživati nakon što je 60-tih i 70-tih godina prošlog stoljeća zabilježena epidemija smrti od astme u Novom Zelandu. Mortalitet od astme je tad porastao 10 puta u 5 godina, a većina smrti se povezivala sa povećanom uporabom izoproterenola i fenoterola. Ukidanjem tih lijekova je došlo do smanjenja mortaliteta (Stolley PD, Schinar R 1978). Kasnije je sredinom 90-tih godina mortalitet u Novom Zelandu iznosio 0,5/100 000 bolesnika koji boluju od astme (Kemp T, Pierce N 1997).

Prema podacima iz literature, mortalitet od astme je veći u osoba crne rase nego u osoba bijele rase. Kao uzrok tomu navodi se loša socioekonomska situacija i slabija dostupnost zdravstvene zaštite u osoba crne rase.

U današnje vrijeme, smatra se da je astma odgovorna za svaku 250-tu smrt. Većina tih smrti se može spriječiti, a radi se o bolesnicima na suboptimalnoj terapiji te

o bolesnicima kojima je pri fatalnom teškom napadaju astme pomoć pružena prekasno (Global Burden of Asthma 2004).



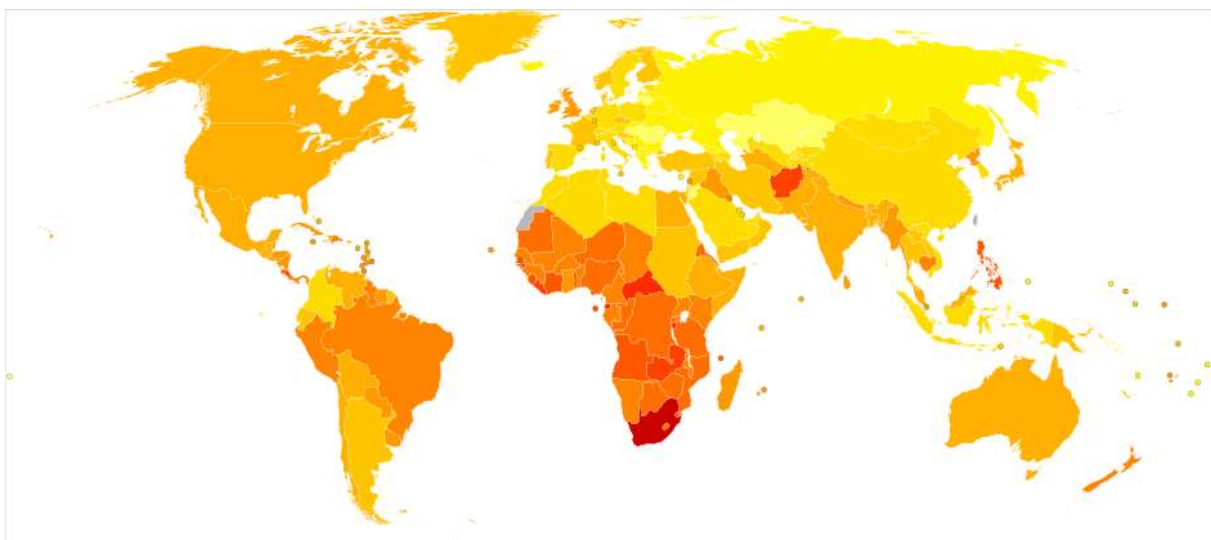
Slika 2. Mortalitet astme u svijetu, dostupno na <http://www.businessinsider.my/whats-wrong-with-healthcare-in-the-us-2014-9/#hRSRd8p6wDVoI9IB.97>, prema Global Burden of Asthma 2004.

Prema izvještaju „Global Burden of Asthma 2004.“ najvišu smrtnost od astme imaju Kina, Rusija i Uzbekistan (više od 27/100 000 oboljelih), a najnižu Cape Verde, Finska i Kanada (manje od 2/100 000 oboljelih)

Mortalitet od astme na svjetskoj razini trenutno iznosi 0,23/100 000 i značajno je niži nego prije (Wijesinghe M et al. 2009). Zbog egzacerbacija u Europi na godinu umire 180 000 oboljelih od astme (WHO 2006).

4.3. Javnozdravstveno značenje astme

Astma je najčešća kronična bolest koja se javlja u dječjoj dobi, a kod odraslih je među 10 najčešćih bolesti. Od ukupnog broja oboljelih, najveći broj ih je u rasponu od 0 – 5 godina života. U oko 50% slučajeva astma se javlja do 10. godine života. Do puberteta je astma češća kod dječaka, a nakon puberteta je češća kod ženskog spola (Tudorić N et al. 2007). S obzirom na veliko javnozdravstveno značenje astme, Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) i Nacionalni institut za srce pluća i krv (Bethesda, SAD) su 1995. pokrenuli inicijativu za astmu. Iz te inicijative su proizašle najvažnije i najcitiranije smjernice za dijagnozu i liječenje astme – GINA (Global Initiative for Asthma). Smjernice se revidiraju i nadopunjuju svakih nekoliko godina s obzirom na rezultate suvremenih kliničkih studija i znanstvenih istraživanja.



2004. ■ nema podataka ■ <100 ■ 100–150 ■ 150–200 ■ 200–250 ■ 250–300 ■ 300–350 ■ 350–400 ■ 400–450 ■ 450–500 ■ 500–550 ■ 550–600 ■ >600

Slika 3. Dobno standardizirana onesposobljenost uslijed astme na 100 000 stanovnika, dostupno na http://hr.wikipedia.org/wiki/Astma#/media/File:Asthma_world_map_-_DALY_-_WHO2004.svg, prema WHO

Astma je 2001. godine u svijetu bila na 25. mjestu prema izgubljenim godinama zdravog života (Disability-adjusted life years – DALYs) sa brojem od 15 000 000 DALYsa (Global Burden of Asthma 2004).

Prema zdravstvenim troškovima, smatra se da je astma 5. na svijetu. Troškovi se dijele na direktne i indirektne. Direktni se odnose na troškove bolničkog liječenja i

potrošnju lijekova, a indirektni na gubitak radnih i školskih dana. U SAD-u se na godinu bilježi 10 milijuna posjeta liječnicima i 500 000 hospitalizacija zbog astme. Troškovi zbrinjavanja astme su povećani u odnosu na prošlo desetljeće, iako je smanjen broj hospitalizacija, smanjeni su izostanci s radnog mjesta i smanjeno je izbjivanje iz škole. Tim smanjenjima su pridonijeli efikasniji lijekovi i smjernice liječenja. Ukupni trošak po glavi bolesnika s astmom u SAD-u je iznosio 5322 \$ u prvom desetljeću 21. stoljeća, što je povećano u odnosu na trošak u zadnjem desetljeću 20. stoljeća (3802 \$). Trajanje hospitalizacije se smanjilo sa 9,3 na 6,4 dana po bolesniku s astmom (Rank MA et al. 2012). Troškovi astme u Europi iznose 17 milijuna € na godinu. Neizravni gubitci zbog astme u Europi iznose 9,8 milijuna € na godinu (European White Book, 2003.).

5. EPIDEMIOLOGIJA ASTME U HRVATSKOJ

Prevalencija astme u Hrvatskoj je ispitivana prema standardiziranoj ISAAC metodologiji u pet centara. Studijom je pokazano da prevalencija atopijskih bolesti raste tijekom prvog desetljeća 21. stoljeća u odnosu na ranija desetljeća. Hrvatska spada u zemlje s umjerenom učestalošću astme i drugih atopijskih bolesti u dječjoj populaciji (Banac S 2012). Prevalencija u Hrvatskoj se kreće između 5-8% kod djece i u srednjoškolskoj populaciji. Vrijednost prevalencije je usporediva sa vrijednostima u zemljama iz bližeg okruženja te u skladu s trendom da prevalencija pada idući geografski od zapada prema istoku Europe (Banac S 2012).

Epidemiološka istraživanja astme prema ISAAC metodologiji su provedena u pet centara u Hrvatskoj: u Primorsko – goranskoj županiji (2001./2002.), Gradu Zagrebu (2001./2002.), Međimurskoj županiji (2004./2005.), Požeško – slavonskoj županiji (2006./2007.) te Brodsko – posavskoj županiji (2007./2008.) (Banac S 2012). Ispitanici su bili djeca u dobi od 10-14 godina (različit raspon u pojedinim centrima istraživanja), a ispitivala se prevalencija simptoma u posljednjih 12 mjeseci. Najveća prevalencija je izmjerena u istraživanju u Požeško – slavonskoj županiji i iznosila je 14,3% na uzorku od 559 ispitanika u dobi od 11-14 godina (Drkulec V et al. 2009). Najopširnije ispitivanje je provedeno u Međimurskoj županiji i uključivalo 3111 ispitanika u dobi od 12-14 godina. Prevalencija astme je iznosila 5,1% i to je najniži rezultat od svih istraživanja u Hrvatskoj (Munivrana H et al. 2007). U Gradu Zagrebu je prevalencija iznosila 6% (Stipić – Marković A et al. 2003), u Primorsko – goranskoj županiji 8,4% (Banac S et al. 2004), a u Brodsko – posavskoj 7,9% (Aberle N et al. 2009). U centrima gdje su već provedene ISAAC studije bi bilo dobro ponoviti ista istraživanja kako bi se dobio bolji uvid u epidemiološko kretanje astme (Banac S, 2012.)

Postoje i ranija istraživanja o prevalenciji astme kod školske djece u Hrvatskoj koja su, unatoč metodološkoj neujednačenosti i nejednakim dijagnostičkim kriterijima ispitivača, ukazala na višekratni porast prevalencije astme. Tako je u istraživanju provedenom u Zagrebu (1978./1979.) na uzorku od 88 673 djece u dobi od 7-18 godina prevalencija iznosila samo 1,3% (Kolbas V et al. 1979), dok je u istraživanju iz 1998. U Dubrovniku prevalencija iznosila 6,9% (Radonić M 2004).

Trenutno ne postoje istraživanja u kojima se mjerila prevalencija astme u općoj populaciji u Hrvatskoj. Uzevši u obzir da je prevalencija astme u djece i srednjoškolske mladeži 5-8%, pretpostavlja se da prevalencija u općoj populaciji iznosi 3-4% (Tudorić N i Pavičić F 2008).

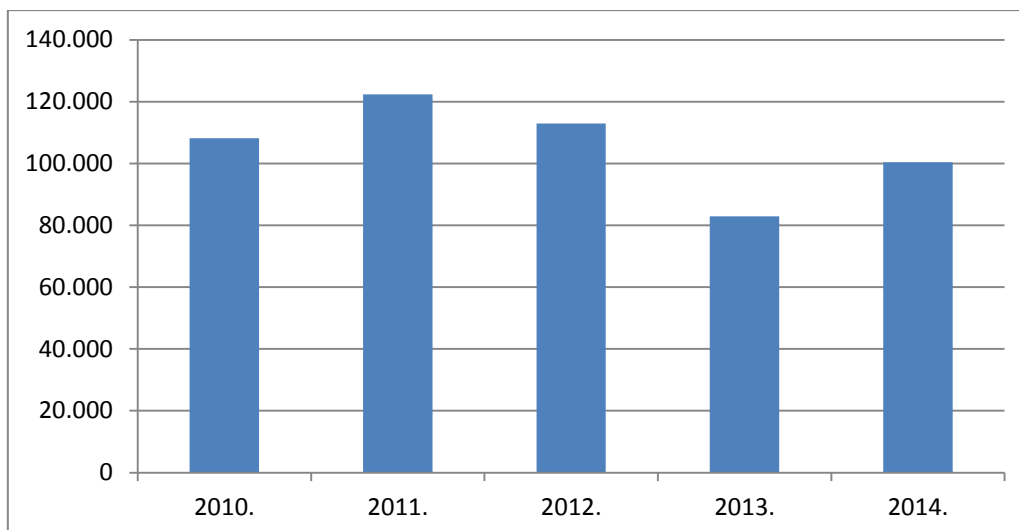
Astma je uzrok visokih zdravstvenih troškova, kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj te je od velikog javnozdravstvenog značaja. Podatci iz 2002. godine za Hrvatsku su pokazali da je 12,5% bolesnika s astmom bilo hospitalizirano, a 35,2% ja imalo hitne intervencije u prethodnoj godini. 42,5% bolesnika je imalo ograničenje svakodnevnih aktivnosti zbog astme u prethodnoj godini, a čak 70% je osjećalo smanjenu učinkovitost na radnom mjestu (Orešković S et al. 2002).

5.1. Astma u djelatnosti opće medicine

Bolesti dišnog sustava su skupina koja najviše opterećuje opću/obiteljsku medicinu. 2014. Godine su bile odgovorne za 1.588.698 utvrđenih dijagnoza u djelatnosti opće medicine što je 15,6% od ukupnog broja utvrđenih bolesti i stanja. Najveći dio od toga čine akutne respiratorne infekcija, a opstruktivne bolesti dišnog sustava su odgovorne za 6% dijagnoza među respiratornim bolestima (100.432 posjeta) (Hrvatski zdravstveno–statistički ljetopis 2014.). Astma se ne prati kao odvojena dijagnoza, nego sa ostalim opstruktivnim bolestima dišnog sustava (KOPB). Prikupljeni podatci ne mogu poslužiti za određivanje prevalencije astme, nego su uvid u kretanje učestalosti korištenja zdravstvene zaštite u djelatnosti opće medicine.

Tablica 5. Astma, KOPB i druge kronične opstruktivne bolesti pluća u djelatnosti opće medicine kroz period od 2010. do 2014., prema Hrvatskom zdravstveno – statističkom ljetopisu 2010. - 2014.

Godina:	0-6 g.	7-19 g.	20-64 g.	64 g. i v	Ukupno
2010.	1.400	7.089	46.207	53.488	108.184
2011.	1.401	6.949	49.900	64.075	122.325
2012.	1.201	5.692	46.734	59.331	112.958
2013.	968	4.950	34.963	42.008	82.889
2014.	1.211	5.647	40.739	52.835	100.432



Slika 4. Ukupan broj utvrđenih astme, KOPB-a i drugih kroničnih opstruktivnih plućnih bolesti u djelatnosti opće medicine od 2010. Do 2014., prema podacima iz Hrvatskog zdravstveno – statističkog ljetopisa 2010. - 2014.

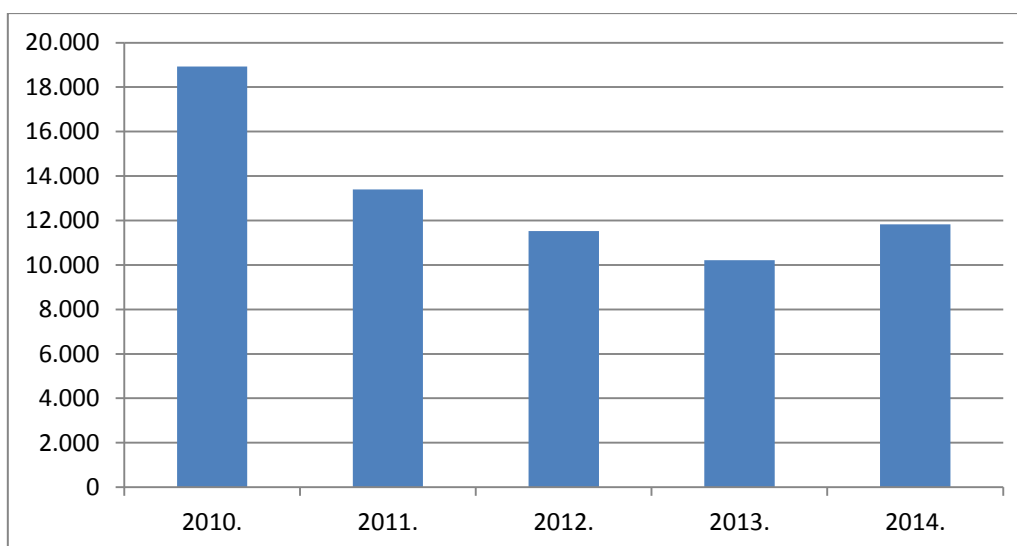
Pretpostavlja se da najveći udio opstruktivnih bolesti u rasponima od 0-6 i 7-19 godina čini astma, dok je KOPB učestaliji u preostalim dobnim skupinama. Točniji podatci, što se tiče raspodjele, nisu poznati. 2013. je uočen pad u broju dijagnoza u svim dobnim skupinama u odnosu na ostale godine (Tablica 5.)

5.2. Astma u djelatnosti zdravstvene zaštite dojenčadi i predškolske djece

Respiratorne bolesti su najučestalije bolesti koje se pojavljuju u zdravstvenoj zaštiti dojenčadi i male djece i čine 39,8% od svih dijagnoza. Kod djece školske dobi udio je čak i viši, 42,1% (Hrvatski zdravstveno–statistički ljetopis 2014.). Kao i u djelatnosti opće medicini, veći dio ukupnog broja respiratornih bolesti čine akutne infekcije. Astma se prati zajedno s drugim kroničnim opstruktivnim bolestima te je odgovorna za oko 3% broja dijagnoza od respiratornih bolesti. Za pretpostaviti je da se većina dijagnoza među opstruktivnim bolestima odnosi na astmu, pošto se KOPB vrlo rijetko nalazi kod djece.

Tablica 6. Astma, KOPB i druge kronične opstruktivne bolesti pluća u djelatnosti zaštite dojenčadi i predškolske djece kroz period od 2010. do 2014., prema Hrvatskom zdravstveno–statističkom ljetopisu 2010. - 2014.

Godina:	0-6 g.	7-19 g.	Ukupno
2010.	14.376	4.556	18.932
2011.	10.478	2.920	13.404
2012.	9.181	2.338	11.521
2013.	8.208	2.004	10.212
2014.	9.682	2.148	11.830



Slika 5. Ukupan broj utvrđenih astme, KOPB-a i drugih kroničnih opstruktivnih plućnih bolesti u djelatnosti zdravstvene zaštite dojenčadi i predškolske djece od 2010. Do 2014., prema podacima iz Hrvatskog zdravstveno–statističkog ljetopisa 2010. - 2014.

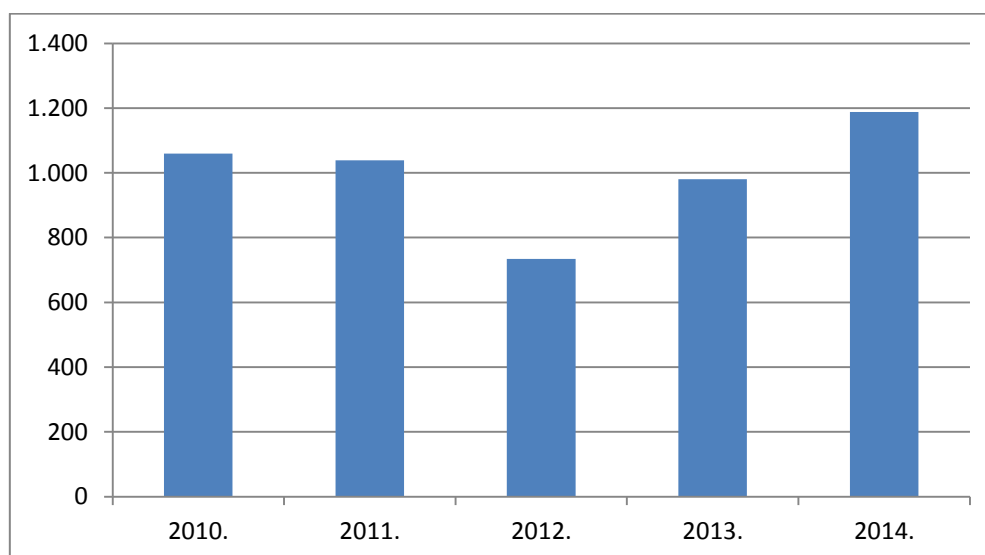
Ukupan broj utvrđenih kroničnih opstruktivnih bolesti kod djece je padao svake godine od 2010. do 2013., a 2014. je ponovno zabilježen blagi porast (Slika 5.). Također, može se uočiti da se većina opstruktivnih bolesti (uglavnom astma) dijagnosticira u prvih 6 godina života (Tablica 6.).

5.3. Astma u djelatnosti medicine rada

Astma je u Hrvatskoj prepoznata kao profesionalna bolest te spada i u djelatnost medicine rada. Za razliku od opće medicine i zaštite zdravlja djece, astma se u službi medicine rada prati kao zasebna dijagnoza te čini oko 20% dijagnoza u bolestima respiratornog sustava (Hrvatski zdravstveno–statistički ljetopis 2014.).

Tablica 7. Astma u djelatnosti medicine rada kroz period od 2010. do 2014., prema Hrvatskom zdravstveno–statističkom ljetopisu 2010. - 2014.

Godina:	Do 21 g.	22-45 g.	46 g. i v	Ukupno
2010.	271	318	470	1.059
2011.	254	389	396	1.039
2012.	163	297	274	734
2013.	276	334	370	980
2014.	320	416	452	1.188



Slika 6. Ukupan broj utvrđenih dijagnoza astme u djelatnosti medicine rada od 2010. Do 2014., prema podacima iz Hrvatskog zdravstveno–statističkog ljetopisa 2010. - 2014.

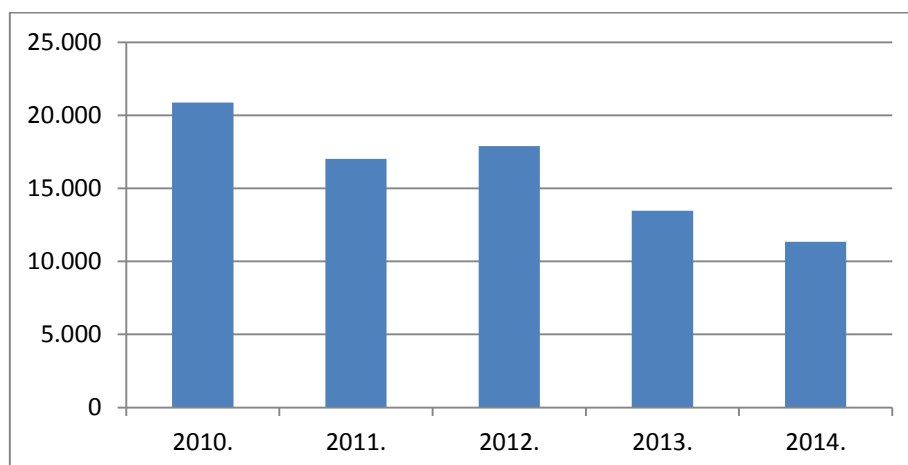
Ukupni broj dijagnoza astme u medicini se kreće oko 1000 na godinu. 2012. godine je zabilježen nešto niži broj dijagnoza, dok je 2014. zabilježen nešto veći broj (Slika 6.).

5.4. Astma u djelatnosti hitne medicinske pomoći

Astma je dijagnoza koja se često susreće u djelatnosti hitne medicine. Najčešći razlog zbog kojeg pacijenti s astmom primaju hitnu medicinsku pomoć su egzacerbacije bolesti. Egzacerbacije ponekad mogu predstavljati životnu opasnost za pacijenta i hitno zbrinjavanje je neophodno. Ne postoje zasebni podaci za astmu iz djelatnosti hitne medicine, već se astma prati zajedno sa ostalim opstruktivnim plućnim bolestima. Opstruktivne bolesti (uključujući astmu) čine oko 10% dijagnoza od ukupnog broja dijagnoza respiratornih bolesti u djelatnosti hitne medicine (Hrvatski zdravstveno–statistički ljetopis 2014.).

Tablica 8. Astma, KOPB i druge kronične opstruktivne bolesti pluća u djelatnosti hitne medicinske pomoći kroz period od 2010. do 2014., prema Hrvatskom zdravstveno–statističkom ljetopisu 2010. - 2014.

Godina:	0-6 g.	7-19 g.	20-64 g.	64 g. i v	Ukupno
2010.	1.878	1.996	6.043	10.956	20.873
2011.	1.522	1.083	5.059	9.348	17.012
2012.	1.405	981	5.517	9.980	17.883
2013.	795	680	3.538	8.447	13.460
2014.	890	520	3.434	6.503	11.347

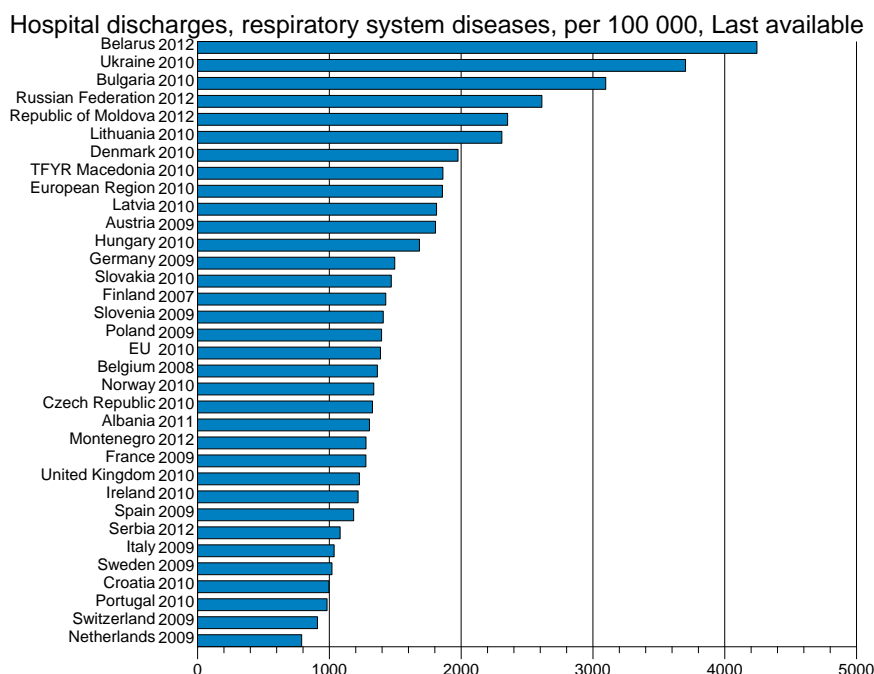


Slika 7. Ukupan broj utvrđenih astme, KOPB-a i drugih kroničnih opstruktivnih plućnih bolesti u djelatnosti hitne medicinske pomoći od 2010. do 2014., prema podacima iz Hrvatskog zdravstveno–statističkog ljetopisa 2010. - 2014.

Može se uočiti trend pada broja posjeta hitnoj medicinskoj pomoći zbog opstruktivnih plućnih bolesti (Slika 7.). U više od 50% posto slučajeva se radi o pacijentima starijima od 65 godina (Tablica 8.), što je u skladu s činjenicom da egzacerbacije nastupaju češće kod starijih bolesnika.

5.5. Hospitalizacije zbog astme

Bolesti dišnog sustava su bile uzrok 42.971 hospitalizacija u stacionarnom dijelu bolnica u 2014. godini. Taj broj čini 7,4% od ukupnog broja hospitalizacija u toj godini. Od toga se 24.318 hospitalizacija (8,7%) odnosilo na muškarce, a 18.653 (6,2%) na žene. U istoj godini u dnevnim bolnicama je zabilježeno 20.265 hospitalizacija zbog respiratornih bolesti što čini 3,3% od ukupnog broja hospitalizacija u dnevnim bolnicama. 11.318 (3,5%) se odnosilo na muškarce, a 8.947 (3,1%) na žene (Hrvatski zdravstveno–statistički ljetopis 2014.). Broj hospitalizacija zbog astme kao specifične dijagnoze, nažalost, nije poznat.

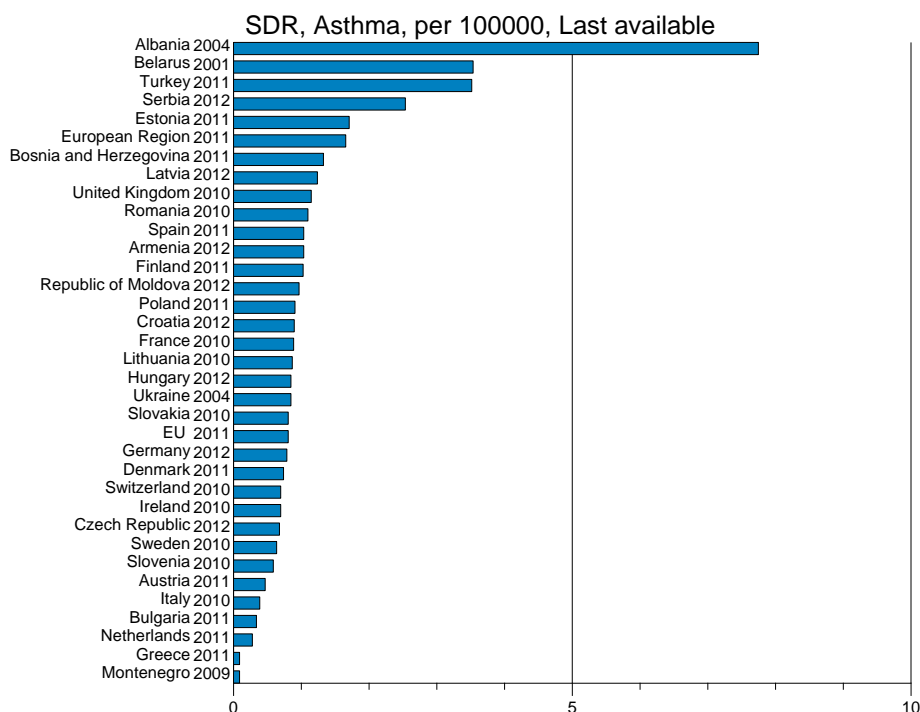


Slika 8. Broj hospitalizacije zbog respiratornih bolesti na 100.000 stanovnika, izvor: Svjetska Zdravstvena Organizacija, baza HFA (zadnja dostupna godina)

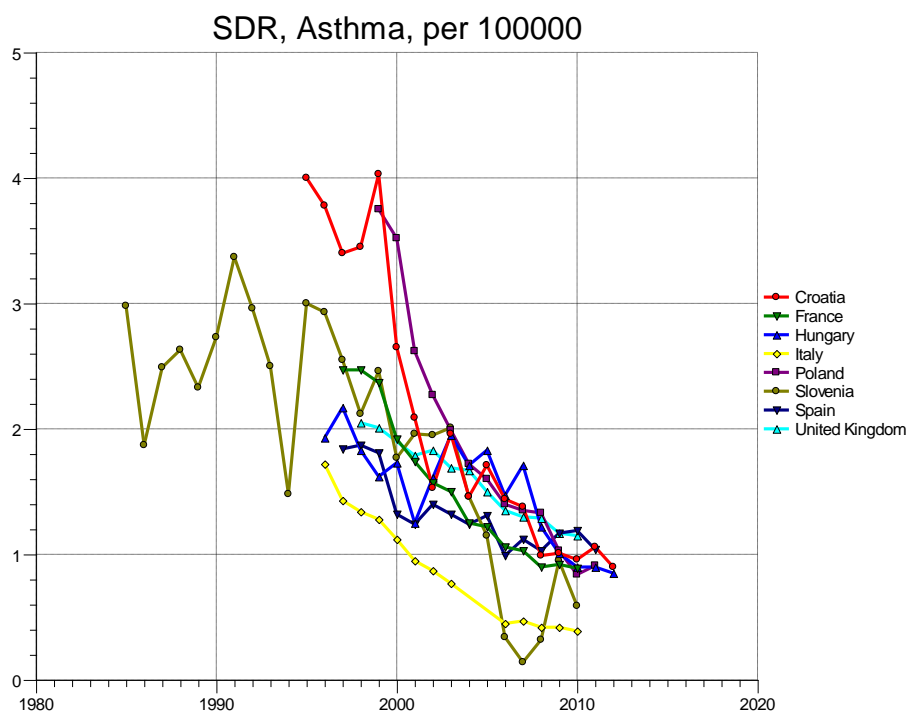
Prema posljednjim dostupnim podacima u Hrvatskoj je 2010. Godine zabilježeno 998 hospitalizacija zbog respiratornih bolesti na 100.000 stanovnika. Taj broj je manji od prosjeka Europe (1.860/100.000) i prosjeka EU (1.390/100.000). Hrvatska se po tom pitanju nalazi u skupini zajedno sa razvijenijim zemljama poput Švicarske, Nizozemske, Italije i Švedske (Slika 8.).

5.6. Mortalitet od astme (Hrvatska)

Iako je u današnje vrijeme uvođenjem kvalitetne protuupalne terapije smrtnost od astme smanjena, ona još uvijek postoji. Kronične bolesti donjeg dišnog sustava su nalaze među vodećim uzrocima smrti u Hrvatskoj, no većina tih smrti se odnosi na KOPB, a manji dio na astmu. Kronične bolesti donjeg dišnog sustava su 2013. godine bile šeste po ukupnom broju smrti u populaciji starijoj od 65 godina (1.528 smrti, 3,77%). Kod muškaraca su bile na četvrtom (904 smrti, 4,98%), a kod žena na osmom mjestu (624, 2,78%) (Hrvatski zdravstveno – statistički ljetopis 2014.).



Slika 9. Dobno standardizirane stope smrtnosti od astme, izvor: Svjetska Zdravstvena Organizacija, baza umrlih HFA-MDB (zadnja dostupna godina)



Slika 10. Dobno standardizirane stope smrtnosti od astme kroz godine u Hrvatskoj i određenim zemljama Europske Unije, izvor: Svjetska Zdravstvena Organizacija, baza umrlih HFA-MDB

Tablica 9. Mortalitetni podatci o astmi za Republiku Hrvatsku u razdoblju od 2008. do 2012. godine, izvor: HFA-MDB

Godina:	Dobno standardizirana stopa smrtnosti na 100.000 stanovnika:	Stopa smrtnosti na 100.000 stanovnika:	Broj smrti:	Postotak od svih smrti (%):
2008.	0,97	1,53	68	0,13
2009.	1,00	1,58	70	0,13
2010.	0,90	1,43	63	0,12
2011.	1,03	1,64	72	0,14
2012.	0,86	1,43	61	0,12

Dobno standardizirana stopa smrtnosti u Hrvatskoj 2012. Je iznosila 0,86/100.000 stanovnika. Stopa je nešto viša nego u zemljama Europske Unije (0,81/100.000), ali niža od europskog prosjeka (1,66/100.000) (Slika 9.). Sličan iznos stope je zabilježen u susjednim zemljama (Mađarskoj i Sloveniji), a u Srbiji i BiH su

zabilježene nešto više stope. Dobno standardizirana stopa smrtnosti se u Hrvatskoj snizila sa oko 4/100.000 1999. na oko 1/100.000 u razmaku od 10 godina (Slika 10.). Taj trend snižavanja smrtnosti je primijećen i u drugim zemljama Europske Unije te, prema posljednjim podacima, u većini zemalja iznosi oko 1/100.000. Nešto niže stope su zabilježene u južnijim zemljama (Italija, Grčka) u odnosu na neke sjevernije zemlje (Ujedinjeno Kraljevstvo, Estonija itd.) (Slike 9. i 10.) U Hrvatskoj je 2012. Od astme umrlo 61 ljudi, od čega 25 muškaraca i 36 žena (HFA-MDB). Udio astme u ukupnom broju smrti se nije puno mijenjao u zadnjim godinama praćenja i iznosi 0,12-0,14% (Tablica 9.).

5.7. Zaključak

Iako je astma u svijetu već godinama prepoznata kao značajan javnozdravstveni problem, kvaliteta epidemioloških podataka za Republiku Hrvatsku nije na razini nekih europskih zemalja. Prevalencija astme je istraživana samo u dječjoj dobi, u pet nezavisnih istraživanja koja su obuhvaćala pet različitih županija. Rezultati dobiveni u tim istraživanjima služe za grubu procjenu prevalencije kod djece, no za dobivanje točnijih podataka na razini cijele države bi bilo potrebno veće i opširnije istraživanje u više centara. Podatci o prevalenciji astme kod odraslih i u općoj populaciji su još oskudniji. Ne postoje istraživanja koja su se bavila tim problemom, a postoje samo procjene prevalencije prema rezultatima istraživanja provedenih kod djece.

Podatci dobiveni iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa kroz petogodišnje razdoblje nisu dovoljni za procjenu prevalencije, broja hospitalizacija ili mortaliteta od astme. U većini medicinskih djelatnosti astma se prati zajedno sa ostalim kroničnim opstruktivnim bolestima (KOPB), a izdvojeni podatci za astmu nisu dostupni. Jedino se u djelatnosti medicine rade astma prati kao zasebna dijagnoza, odvojena od ostalih bolesti respiratornog sustava.

Za razliku od podataka o prevalenciji koji se temelje na procjenama, mortalitetni podatci su dobro praćeni (baza umrlih Svjetske Zdravstvene Organizacije). Prema tim podacima, Hrvatska je u rangu ranijih zemalja članica Europske Unije prema dobno standardiziranoj stopi smrtnosti te se trendovi

zabilježeni u tim zemljama odnose i na Hrvatsku. Smrtnost se snizila u odnosu na razdoblje prije 15-20 godina, a trenutno stagnira, slično kao u ostalim zemljama Europske Unije.

Pušenje je jedan od glavnih čimbenika za razvoj astme te za pojavu egzacerbacija. Hrvatska je po broju pušača pri samom vrhu europskih zemalja (prema nekim istraživanjima čak na 2. mjestu). Razlozi su brojni, a jedan od glavnih je i još uvijek dozvoljeno pušenje na javnim mjestima i u ugostiteljskim objektima. Pušači ugrožavaju sebe, ali i ljude oko sebe. Astma je samo jedan od rizika koji se veže uz pušenje, a zabrana pušenja bi svakako pridonijela smanjenju broja oboljelih od astme, smanjenju učestalosti egzacerbacija kod oboljelih te posljedično smanjenju zdravstvenih izdataka.

Unatoč oskudnijim epidemiološkim podatcima te nižoj razini praćenja nego u razvijenijim europskim zemljama, procjene o prevalenciji i mortalitetu od astme u Hrvatskoj su zadovoljavajuće. Hrvatska se nalazi uz bok ranijih članica Europske Unije te je u rangu sa susjednim zemljama. Bolja i opširnija epidemiološka istraživanja u budućnosti bi svakako mogla pridonijeti daljnjem napretku u kontroli i liječenju bolesti te razumijevanju utjecaja čimbenika rizika.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Nataši Antoljak na uloženom trudu i vremenu, te na svojoj pomoći pruženoj prilikom izrade ovog rada. Jednako tako zahvaljujem članovima komisije prof. dr. sc. Zdenku Sonickom i doc. dr. sc. Sanji Musić Milanović na vremenu uloženom prilikom ocjenjivanja ovog rada. Na kraju zahvaljujem obitelji, mami Teresi, tati Jerku i bratu Sebastijanu na podršci pruženoj tijekom čitavog školovanja. Hvala.

7. LITERATURA

- 1) Aberle N, Kljaić-Bukvić B, Blekić M, Bardak D, Gudelj A, Čančarević G et al (2009) ISAAC II: Prevalencija alergijskih bolesti i predisponirajući čimbenici za astmu dječje dobi na području Brodsko-posavske županije. U: Stipić- Marković A, Čvorišćec B (Ur.) Prvi kongres hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa s međunarodnim sudjelovanjem, svibanj 21-23; Zagreb, Hrvatska. Zbornik radova, 2009; 21-2
- 2) Asher I, Keil U, Anderson HA et al. (1995) International study of asthma and allergy in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 8(3): 483-91
- 3) Banac S, Lah-Tomulić K, Ahel V, Rožmanić V, Šimundić N, Zubović S et al. (2004) Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: Survey study. *Croat Med J* 45: 721-6
- 4) Banac S (2012) Epidemiološki aspekti alergijskih bolesti u djece. *Paediatr Croat* 56(1): 71-76
- 5) Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM (2000) Asthma: From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1720– 1745
- 6) Bousquet J, Bouquet PJ, Godard P, Daures JP (2005) The public health impact of asthma. *Bull WHO* 83(7): 548-54
- 7) Brooks C, Pearce N, Douwes J (2013) The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 13(1): 70–7
- 8) Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D (1994) The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 7(5): 954-60
- 9) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1995). Asthma, United States, 1982-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 43(51- 52): 952-5
- 10)Chapmann MD, Smith AM, Vailes LD, Arruda LK, Dhannaraj V, Pomes A (2000) Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease. *JAllergy Clin Immunol* 106: 409-18

- 11) Drkulec V, Tesari H, Tomić-Rajić M, Navratil M, Plavec D, Nogalo B et al. (2009) Prevalencija astme, alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa u školske djece Požeško-slavonske županije (ISAAC faza I). U: Stipić-Marković A, Čvorišćec B (Ur.) Prvi kongres hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa s međunarodnim sudjelovanjem, svibanj 21-23; Zagreb, Hrvatska. Zbornik radova, 2009; 19
- 12) Elward, Graham D, Kurtis S (2010) Asthma, London, Manson Pub, str. 27-29
- 13) European Health for All Database, dostupno na <http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/databases>, datum posjeta 30.5.2015.
- 14) European Lung Foundation and European Respiratory Society. European White Book, 2003. Dostupno na: <http://dev.ersnet.org/268-white-book.htm>., datum posjeta 30.5.2015.
- 15) Fanta CH (2009) Asthma. New England Journal of Medicine 360 (10): 1002–14
- 16) Global Burden of Asthma 2004, dostupno na http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINABurdenReport_1.pdf, datum posjeta 25.5.2015.
- 17) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Revision 2015, dostupno na http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket_2015.pdf, datum posjeta 25.5.2015.
- 18) Holt PG (2004) The role of airway dendritic cell populations in regulation of Tcell responses to inhaled antigens: Atopic asthma as paradigm. J Aerosol Med 15: 161-8
- 19) Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis 2010.-2014., dostupno na <http://www.hzjz.hr/publikacije/statisticki-ljetopis/>, datum posjeta 30.5.2015.
- 20) Kemp T, Pearce N (1997) The decline in asthma hospitalisations in persons aged 0-34 years in New Zealand. Aust N Z J Med 27(5): 578-81

- 21) Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM (2000) Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 490-6
- 22) Kolbas V, Lokar R, Stanić M, Krznarić-Sučić Z (1979) Prevalencija astme u djece školske dobi na području Zagreba. *Arhiv za št. majke & djeteta* 23: 351-63
- 23) Larche M, Robinson DS, Kay AB (2003) The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 111: 450-63
- 24) Martinez FD (2007) Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. *Eur Respir J* 29(1): 179–184
- 25) Munivrana H, Vorko-Jovic A, Munivrana S, Kursar M, Medlobi-Gluhak H, Vlahek P (2007) The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. *Med Sci Monit* 13: 505-9
- 26) NHLBI Guideline 2007, pp. 11–12
- 27) Nieminen M M, Kaprio J, Koskenvuo M (1991) A population-based study of bronchial asthma in adult twin pairs. *Chest* 100: 70-75
- 28) Ober C, Hoffjan S (2006) Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 7(2): 95–100
- 29) Orešković S, Božičević I, Mastilica M, Bakran I, Popović- Grle S, Ben-Joseph R (2002) Health-care resources use by asthmatics in Croatia. *J Asthma* 39(4): 351-8
- 30) Radonić M (2004) Prevalencija astme u školske djece u Dubrovniku. Sveučilište u Zagrebu: Medicinski fakultet Zagreb, Magistarski rad, str. 101
- 31) Ramsey CD, Celedón JC (2005) The hygiene hypothesis and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 11(1): 14–20
- 32) Rank MA, Liesenger JT, Ziegenfuss JY et al. (2012) Asthma expenditures in the United States comparing 2004 to 2006 and 1996 to 1998. *Am J Manag care* 18(9): 499-504
- 33) Self T, Chrisman C, Finch C (2009) Asthma. U: Koda-Kimble MA, Alldredge BK et al. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs* (9. izdanje), Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins

- 34) Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović-Pevec M, Čustović A (2003) Prevalencija simptoma astme, alergijskog rinitisa i konjunktivitisa, te atopijskog ekcema: ISAAC u populaciji školske djece u Zagrebu. *Acta Med Croatica* 57: 281-5
- 35) Stolley PD, Schinar R (1978) Association between asthma mortality and isoproterenol aerosols. *A Review Prev med* 7(4): 519:38
- 36) To T, Stanojevic S, Moores G et al. (2012) Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 12: 204
- 37) Tudorić N, Vrbica Ž, Pavičić F et al. (2007) Smjernice Hrvatskog pulmološkog društva za dijagnostiku i liječenje astme u odraslih. *Liječ Vjesn* 129(10-11): 315-21
- 38) Tudorić N i Pavičić F (2008) Astma. U: Vrhovac B, Jakšić B, Vucelić B (Ur.) *Interna Medicina* (4. izdanje), Zagreb, Naklada Lijevak, str. 655-661
- 39) Watts K, Chavasse RJ (2012) Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 5: CD006100
- 40) Wechsler ME, Casto M, Lehman E et al. (2011) NHLBI Asthma Clinical Research Network. Impact of race on asthma treatment failures in the asthma clinical research network. *Am J Respir Crit Care Med* 184(11): 1247-53
- 41) WHO (2006) Bronchial asthma. WHO Fact Sheet 206
- 42) Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Crane J, Beasley R (2009) International trends in asthma mortality rates in the 5- to 34-year age group: a call for closer surveillance. *Chest* 135(4): 1045-9
- 43) Woolcock AJ, Peat JK (1995) Definition, classification, epidemiology and risk factors for asthma. U: O'Byrne P, Thomson NC *Manual of asthma management*, London, WB Saunders Co. Ltd.
- 44) World Health Organization Fact Sheet No 307: Asthma 2011, dostupno na <http://web.archive.org/web/20110629035454/http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>, datum posjeta 26.5.2015.

8. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Dominik – Mate Čutura

Datum i mjesto rođenja: 19. veljače 1991., Zagreb, Republika Hrvatska

Adresa: Gornjoselska 6, Marija Bistrica 49246

Kontakt: dominik.cutura@hotmail.com

Obrazovanje:

- Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- 15. gimnazija, Zagreb
- OŠ Marija Bistrica

Poznavanje jezika:

- engleski jezik u govoru i pismu
- poljski jezik u govoru i pismu
- osnove njemačkog jezika

Ostalo:

- demonstrator pri katedri za pedijatriju
- sudjelovanje na 6. kongresu DNOOM-a iz obiteljske medicine