

# Kvaliteta života bolesnika s umjereno teškom i teškom astmom

---

**Božinović, Renata**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**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:105:058432>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-03**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Sveučilište u Zagrebu**

**Medicinski fakultet**

**Renata Božinović**

**KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA S  
UMJERENO TEŠKOM I TEŠKOM ASTMOM**

**Završni specijalistički rad**

**Zagreb, travanj 2024. Godine**



**Sveučilište u Zagrebu**

**Medicinski fakultet**

**Renata Božinović**

**KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA S UMJERENO  
TEŠKOM I TEŠKOM ASTMOM**

**Završni specijalistički rad**

**Zagreb, travanj 2024. Godine**

Rad je izrađen u Zavodu za pulmologiju i intenzivno liječenje internističkih bolesnika u sklopu Poslijediplomskog specijalističkog studija Pulmologija.

Mentor: prof. dr. sc. Sanja Popović-Grle, dr. med., specijalist pneumoftiziolog, subspecijalist pulmologije

Redni broj rada:

*Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Sanja Popović-Grle, dr. med, na pomoći i uloženom vremenu pri izradi ovog specijalističkog rada.*

*Također zahvaljujem svojim roditeljima i prijateljima na podršci, prof. Kristini Kralik te ostalima koji su mi pomogli pri izradi ovog rada.*

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD.....   | 1  |
| 1.1. Definicija astme.....   | 1  |
| 1.1.1 Definicija teške astme.....                                      | 1  |
| 1.2. Simptomi astme.....   | 1  |
| 1.3. Podjela astme.....  | 2  |
| 1.3.1. Fenotipovi i endotipovi astme.....                              | 2  |
| 1.3.2. Fenotipovi teške astme.....                                     | 3  |
| 1.4. Dijagnostika astme.....   | 3  |
| 1.5. Procjena bolesnika s astmom.....                                  | 4  |
| 1.5.1. Upitnik o kontroli astme (ACQ) i test kontrole astme (ACT)..... | 4  |
| 1.5.2. Upitnik o teškoj astmi (SAQ).....                               | 5  |
| 1.6. Liječenje teške astme .....                                       | 5  |
| 1.6.1. Omalizumab.....   | 5  |
| 1.6.2. Reslizumab.....   | 6  |
| 1.6.3. Mepolizumab.....  | 6  |
| 1.6.4. Benralizumab.....   | 7  |
| 1.6.5. Dupilumab .....   | 7  |
| 1.7. Osobni plan liječenja astme.....                                  | 7  |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....   | 8  |
| 3. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA.....                                | 9  |
| 3.1. Materijali istraživanja.....                                      | 9  |
| 3.2. Statističke metode istraživanja.....                              | 9  |
| 4. REZULTATI.....  | 11 |

|  |    |
|--|----|
| 4.1. Obilježja bolesnika.....  | 11 |
| 4.2. Kvaliteta života bolesnika s astmom (SAQ upitnik).....                          | 11 |
| 4.2.1. Povezanost kvalitete života i vrijednosti FEV1.....                           | 13 |
| 4.2.2. Povezanost kvalitete života i vrijednosti FEV1 s obzirom na pušenje.....      | 14 |
| 4.3. Procjena ukupne kvalitete života uslijed tegoba astme i nuspojave lijekova..... | 16 |
| 5. RASPRAVA.....   | 19 |
| 5.1 Povezanost s pušenjem.....   | 20 |
| 6.ZAKLJUČAK.....   | 22 |
| 7. SAŽETAK.....  | 23 |
| 8. SUMMARY.....  | 24 |
| 9. LITERATURA.....   | 25 |
| 10. ŽIVOTOPIS.....   | 29 |



## POPIS OZNAKA I KRATICA

|          |  |
|----------|--|
| ACT      | test kontrole astme (engl. Asthma Control Test)  |
| ACQ      | upitnik o kontroli astme (engl. Asthma Control Questionnaire)                                |
| AERD     | Respiratorna bolest uzrokovana aspirinom (engl. aspirin-exacerbated respiratory disease)     |
| AQLQ     | upitnik o kvaliteti života s astmom (engl. Asthma Quality of Life Questionnaire)             |
| ATS      | Američko torakalno društvo (engl. American Thoracic Society)                                 |
| ERS      | Europsko respiratorno društvo (engl. European Respiratory Society)                           |
| FcεRI    | IgE receptor visokog afiniteta (engl. high-affinity IgE receptor)                            |
| FeNO     | frakcija izdahnutog dušikovog oksida (engl. Fraction of exhaled nitric oxide)                |
| FEV1     | forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (engl. Forced expiratory volume in 1 second) |
| FEV1/FVC | omjer forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta    |
| GINA     | Globalna inicijativa za astmu (engl. Global Initiative for Asthma)                           |
| ICS      | inhalacijski kortikosteroid (engl. inhaled corticosteroids)                                  |
| IgE      | imunoglobulin E  |
| IL       | interleukin  |
| KBC      | Klinički bolnički centar   |
| KOPB     | kronična opstruktivska bolest pluća  |
| LABA     | beta-2 agonist dugog djelovanja (engl. long-acting beta agonist)                             |
| mg       | milligram  |
| PEF      | vršni ekspiracijski protok (engl. peak expiratory flow)                                      |

SABA kratkodjelujući agonisti beta2-adrenergičkih receptora (engl. short-acting beta agonists)

SAQ Upitnik o teškoj astmi (engl. Severe Asthma Questionnaire)

T2 tip2 (upale ili imunosnog odgovora) (engl. Type 2, when referring to T2-high and T2-low asthma, or T2 inflammation)

## 1. UVOD

### 1.1. Definicija astme

Prema Gina smjernicama astma je definirana kao heterogena bolest koja je karakterizirana kroničnom upalom dišnih putova donjeg respiratornog trakta, te su u povijesti bolesti bolesnika prisutni respiratorni simptomi kao što su piskanje, ponavljajući kašalj, dispneja, stezanje u prsima te promjenjivo ograničenje protoka zraka pri izdisaju (1). Kod bolesnika dolazi do hiperreaktivnosti dišnih puteva kao pretjerani odgovor na različite podražaje. Različiti patofiziološki mehanizmi dovode do niza promjena kao što su povećanja histamina iz mastocita, povećanja mase glatkih mišića dišnih putova, povećan tonus vagusa i povećan intracelularni slobodni kalcij (2). Astma je bolest koja se javlja u svim dobnim skupinama i često biva neprepoznata.

#### 1.1.1. Definicija teške astme

Da bi definirali tešku astmu prvo moramo imati potvrdu dijagnoze astme kod naših bolesnika. Prema ERS/ATS smjernicama tešku astmu definiramo kao astmu koja se teško liječi te zahtijeva liječenje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida, drugi kontrolor i/ili sistemske kortikosteroide. Cilj nam je spriječiti da astma postane nekontrolirana ili da ostane nekontrolirana unatoč terapiji (3). Definicija loše kontrolirana astme podrazumijeva lošu kontrolu simptoma, česte egzacerbacije astme (upotreba u 2 ili više navrata sistemskih kortikosteroida u godinu dana), jedna ili više hospitalizacija te boravak u Jedinici intenzivnog liječenja u godinu dana te trajno smanjenje FEV1 <80 %. Bilo koji od navedenih kriterija kod bolesnika na visokim dozama kortikosteroida dovoljan je da bolesnik ispunjava kriterij za bolesnika s teškom astmom. Također to uključuje i one bolesnike koji nemaju nekontroliranu astmu ali uz smanjenje doze sistemskih kortikosteroida ili visokih doza ICS s još jednim lijekom za kontrolu astme, dolazi do pogoršanja bolesti.

### 1.2. Simptomi astme

Pri postavljanju konačne dijagnoze astme potrebno je uzeti temeljitu anamnezu, fizikalni status te je potrebno učiniti testove plućne funkcije. Kod bolesnika se mogu javiti različiti simptomi koji uključuju kašalj koji se javlja pretežito noću, dispnoične tegobe naročito pri fizičkom naporu te nespecifični simptomi kao tahikardija i tahipneja. Kod neliječene i slabo kontrolirana astme može doći do astmatskog napada koji je karakteriziran progresijom dispneje,

auskultacijski prisutnim produženim ekspirijom sa žvizducima te korištenjem pomoćnih respiratornih mišića. Astmatski napad može biti i po život opasan te dovesti do smrtnog ishoda. Osobe sa težim oblikom astme su sklonije češćim napadajima.

### 1.3. Podjela astme

Američko pulmološko društvo dijeli astmu u više skupina a to su: alergijska astma, astma izazvana aspirinom, astma kao varijanta kašlja, astma uzrokovana tjelovježbom, noćna astma, astma rezistentna na steroide te profesionalna astma. Najčešća je alergijska astma koja se javlja često u djetinjstvu te je posredovana putem T2 (4). Astmu možemo podijeliti i prema stupnju težine bolesti na blagu, umjereno i tešku astmu. Prema novim smjernicama težinu astme procjenjujemo ovisno o visini doza i količini lijekova. Tako blaga astma (PEF ili FEV1  $\geq$  80 %) je dobro kontrolirana astma liječenjem niskom dozama ICS-formoterola prema potrebi ili niskim dozama ICS + SABA prema potrebi. Umjerena astma (PEF ili FEV1  $>60\% < 80\%$ ) je dobro kontrolira astma liječenjem u koraku 3 ili 4 prema globalnoj strategiji za prevenciju i upravljanje astmom (GINA), a teška astma (PEF ili FEV1  $\leq 60\%$ ) je nekontrolirana unatoč visokim dozama ICS-LABA ili zahtjeva visoku dozu ICS-LABA kako ne bi bila nekontrolirana (5).

#### 1.3.1. Fenotipovi i endotipovi astme

Astma se sastoji od niza fenotipova. Određivanje fenotipa astme je važno radi određivanja personaliziranog liječenja posebno biološkom terapijom koja je usmjerena na određeni fenotip astme. Fenotip je vidljiva karakteristika koje proizlaze iz kombinacije nasljednih i okolišnih utjecaja, dok endotip opisuju različite patofiziološke mehanizme na staničnoj i molekularnoj razini. Endotip astme dijelimo u dvije skupine: tip T2 visokog odgovora i tip T2 niskog odgovora (ili ne-T2 astma) (6). Karakteristika T2 upale je predominacija eozinofilne upale, dok je ne-T2 upala karakterizirana neutrofilnim staničnim infiltratima ili malim brojem upalnih stanica (7). Fenotipove s T2 izraženom upalom možemo podijeliti u tri skupine a to su alergijska astma s ranim početkom, eozinofilna astma s kasnim početkom i respiratorna bolest pogoršana aspirinom (AERD). Biomarkeri povezani s astma T2 upalom su povišeni broj perifernih eozinofila, razina periostina u krvi, FeNO, povišene razine IgE specifičnih za alergen te analiza postotaka eozinofila u induciranom sputumu koja je ujedno i zlatni standard za tip T2 astme. Fenotipovi s T2 niskom upalom mogu se podijeliti prema kliničkim karakteristikama koje uključuju pretilost, pušenje i dob. Biomarkeri za astmu s T2 niskom upalom mogli bi uključivat određivanje neutrofila u krvi ili sputumu no postoji niz drugih uzroka pojave neutrofila (6).

Postoji potencijal za određivanje metaloproteinaza 9 (MMP9) koja je uključena u upalu i remodeliranje astmatičnih dišnih putova (7). IL6 bi mogao biti biomarker za pretilu pacijente s astmom jer je pokazatelj metaboličke disfunkcije te ozbiljnosti astme (9).

### 1.3.2. Fenotipovi teške astme

Poznato je da bolesnici različito reagiraju na lijekove za astmu. Dosadašnja istraživanja dovela su do boljeg shvaćanja patofiziologije astme. Postoje različite podjela na fenotipove teške astme. Neki općeprihvaćeni fenotipovi teške astme s obzirom na kliničko obilježje su teška alergijska astma, teška eozinofilna astma, nealergijska astma kasnog nastanka, teška astma s ireverzibilnom bronhopstrukcijom te teška neutrofilna astma (10). Teška alergijska astma je karakterizirana pojavom u mlađoj dobi, no može se javiti i kasnije. Često je povezana sa pojavom alergijskog rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa. U bolesnika mogu biti povišene ukupne razine IgE protutijela, u sputumu i perifernoj krvi povećanje razine Th2 citokina, eozinofila, pozitivan kožni alergološki test te povišena koncentracija FENO-a (10, 11). Eozinofilni tip teške astme najčešće se javlja u kasnijoj dobi bolesnika koji obično nemaju sklonost preosjetljivosti na alergene. Najčešće dolazi do učestalih egzacerbacija te je ovaj fenotip astme povezan s eozinofilijom u sputumu i tkivu te zadebljanjem bazalne membrane (12). Bolesnici obično dobro reagiraju na kortikosteroidnu terapiju. Biomarkeri za tešku eozinofilnu astmu su povećan broj eozinofila u induciranom sputumu, eozinofili u perifernoj krvi, visoke razine FeNO-a, periostina i IgE-a (13). Nealergijska astma kasnog nastanka karakterizirana je pojavom u kasnijoj dobi bolesnika, češća se javlja kod žena i pretilih osoba te je progresivnog tijeka. Bolesnici obično nemaju dobar odgovor na terapiju kortikosteroidima. Teška astma s ireverzibilnom bronhopstrukcijom javlja se u bolesnika sa anamnezom astme u djetinjstvu koji su sada pušači, tj. karakteristično je preklapanje astme i KOPB-a. Bolest je progresivna uz prisutnost ireverzibilne bronhopstrukcije (10). Teška neutrofilna astma se javlja u pušača te bolesnika koji su bili izloženi zagađenom zraku duži period. Karakteriziraju je neutrofilna upala te progresivno smanjenje plućne funkcije, uz povišen IL-8, IL-6 te C-reaktivni protein (10).

### 1.4. Dijagnostika astme

U bolesnika sa dijagnosticiranom astmom karakteristična je pojava, u ranijim anamnestičkim podacima, respiratornih simptoma koji su različitog intenziteta i varijabilni tijekom vremena. Također je prisutno varijabilno ograničenje protoka zraka. Među dijagnostičkim pretragama

značajno mjesto zauzima plućna funkcija, najčešće korištena je spirometrija. Da bi dokazali opstruktivne smetnje protoka zraka potrebno je da u povijesti bolesti imamo barem jedan podatak o omjeru FEV1/FVC ispod donje granice normale kada je FEV1 nizak. Zatim je važno postojanje varijabilnosti tj. brohodilatacijskog odgovora (FEV1 povećan za više od 12 % i 200 mL od početne vrijednosti) (1). Uvijek je potrebno učiniti i alergološko testiranje (kožni prick testovi, određivanje antitijela IgE specifičnih za alergen). Za procjenu eozinofilnog fenotipa astme bitno je učiniti diferencijalnu krvnu sliku te određivanje ukupnog broja eozinofila u perifernoj krvi (14). Također, mogu se koristiti PEF mjerači ako nije dostupan spirometar. Ipak, od vršnog ekspiratornog protoka (PEF-a) pouzdanije je određivanje forsiranog ekspiracijskoga volumen u prvoj sekundi (FEV1) iz spirometrije. Značajnim se smatra promjena PEF-a od najmanje 20% (5). Mjerenje frakcije izdahnutog dušik(II)oksida (FeNO) pokazuje upalu u dišnim putovima i bitno je za procjenu kontrole astme. Vrijednosti FeNO-a koje su veće od 50 ppb izmjerene prije uvođenja terapije upućuju na dijagnozu astme (15). Kod bolesnika kod kojih imamo uredne ili granične vrijednosti spirometrijskog testiranja za konačni dokaz astme možemo koristiti bronhoprovokacijsko testiranje metakolinom ili histaminom. Pozitivan test se smatra ako postoji pad FEV1 za 20% do inhalirane doze od 4 mg/ml što se smatra dokazom hiperreaktivnosti bronha. Kontraindikacija za izvođenje testa je postojanje opstrukcije uz FEV1 < 65-70% očekivane vrijednosti prije početka testa (15). Radiološka dijagnostika je od velike važnosti radi isključenja drugih bolesti.

### 1.5. Procjena bolesnika s astmom

Kod bolesnika s teškom astmom narušen je privatni i poslovni život radi slabe kontrole bolesti, stoga možemo reći da je smanjena kvaliteta života. Bolesnici koji ne zadovoljavaju kriterije za tešku astmu, mogu biti u visokom riziku od teških egzacerbacija, te mogu imati sniženu kvalitetu življenja. Posebno je važno poboljšati kvalitetu života bolesnika s teškom astmom te je potrebno da se intervencije usmjere na kliničke karakteristike vezane za bolest. Također je važno razviti mjere ishoda naročito kod bolesnika s teškom astmom (16). Upitnici koji se koriste za procjenu kontrole astme su upitnik o kontroli astme (engl. Asthma Control Questionnaire (ACQ)) te test kontrole astme (engl. Asthma Control Test (ACT)).

#### 1.5.1 Upitnik o kontroli astme (ACQ) i test kontrole astme (ACT)

ACQ je standardizirani upitnik za praćenje kontrole astme u posljednjih tjedan (7) dana. Može se sastojati od 5, 6 ili 7 stavki. U svakom se nalazi 5 pitanja koja uključuju simptome prošlog tjedna kao što su noćno buđenje, simptomi pri buđenju, ograničenja aktivnosti, kratkoća daha i

zviždanje. Pitanja su na skali od 0 do 6 te veća vrijednost ukazuje na lošiju kontrolu astme. Bitno je napomenuti da se u ACQ-6 ispituje korištenje kratkodjelujućih  $\beta$ -agonista (SABA). U ACQ-7 su uključene vrijednost FEV1 prije korištenja bronhodilatatora (17).

ACT je test za procjenu kontrole astme u posljednja 4 tjedna (28 dana). On se primjenjuje kod pacijenata starijih od 12 godina te se sastoji od 5 pitanja. Svako pitanje se sastoji od skale sa brojevima od 1 do 5. Bolesnici sa rezultatom od 5 do 15 imaju lošu kontrolu astme, bolesnici sa rezultatom od 16 do 19 djelomičnu kontrolu astme a oni sa rezultatom od 20 do 25 dobru kontrolu astme (17).

#### 1.5.2. Upitnik o teškoj astmi (SAQ)

SAQ (engl. Severe Asthma Questionnaire) je međunarodni upitnik validiran na hrvatski jezik, koji procjenjuje kvalitetu života osoba s astmom u posljednjih 2 tjedna (14) dana, pripremljen posebno za bolesnike s teškom astmom. On je razvijen korištenjem preporučenih kvalitativnih i kvantitativnih postupaka za razvoj ljestvice (18). Osjetljivost upitnika na promjenu varira s vremenom mjerenja (19). Pacijenti su dali bitan doprinos upitniku komentiranjem i poboljšavanjem početnog nacrtu te je konačna verzija upitnika bila drugačija od one nastale samo korištenjem kvalitativnog izvješća pacijenata (20). U upitniku mogu se koristiti i tri podskale a to su moj život, moj um te moje tijelo. Tako u podskali „Moj život“ procjenjuje se utjecaj teške astme na različite životne aktivnost, zatim podskala „Moj um“ sadrži emocionalni dio, a podskala „Moje tijelo“ izvanplućne simptome i nuspojave (21).

### 1.6. Liječenje teške astme

Kao što smo ranije spomenuli, u bolesnika s teškom astmom unatoč visokim dozama kortikosteroida postoje trajni simptomi i česte egzacerbacije. Razvoj novih biološki lijekova usmjeren je bio na T2 komponentu upale. Danas dostupni biološki lijekovi su omalizumab (anti-IgE), mepolizumab, reslizumab i benralizumab (anti-IL-5 ) i dupilumab (anti-IL-4/IL-13). Istraživanja su pokazala da korištenje ovih lijekova dovodi do značajnog smanjenja simptoma astme, smanjene učestalosti egzacerbacija i poboljšane funkcije pluća kod mnogih pacijenata (22). Prije uvođenja biološke terapije potrebno je isključiti druge opstruktivne bolesti te provjeriti inhalacijsku tehniku kod bolesnika. Kako bi ispravno odredili koji ćemo biološki lijek dati bolesniku koristimo sljedeće biomarkere: eozinofile u perifernoj krvi, FENO te IgE.

#### 1.6.1. Omalizumab

Omalizumab je monoklonsko protutijelo koje se veže na slobodni IgE te sprječava vezanje IgE na FcεRI (IgE receptor visokog afiniteta) na bazofilima i mastocitima. U ranijim istraživanjima pokazalo se da omalizumab smanjuje egzacerbacije. Pa tako kod bolesnika sa FENO  $\geq 19,5$  ppb omalizumab je smanjio egzacerbacije za 53%, a u bolesnika s brojem eozinofila  $\geq 260$  stanica/ $\mu\text{L}$ , egzacerbacije su smanjene 32% (22). Indikacija za primjenu u bolesnika s astmom u dobi od 6 i više godina uključuje samo bolesnike sa pozitivnim kožnim testom na alergiju, koji imaju česte simptome ili učestale teške napadaje astme unatoč primjeni visokih doza inhalacijskih kortikosteroida. Primjena omalizumaba u bolesnika u dobi od 12 i više godina uključuje one bolesnike kojima je FEV1  $< 80$  %. Također, može se koristiti i u bolesnika sa kroničnom spontanom urtikarijom i to starijih od 12 godina kod kojih se pokazalo liječenje antihistaminicima neučinkovito. Kod teškog kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima kada kortikosteroid ne djeluje možemo koristiti omalizumab (23).

#### 1.6.2. Reslizumab

Reslizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo usmjereno protiv IL-5 koje smanjuje razinu eozinofila. Daje se intravenski te se dozira s obzirom na težinu bolesnika (3 mg/kg tjelesne mase svaka 4 tjedna). U istraživanjima pokazalo se da je u bolesnika s eozinofilima u perifernoj krvi  $\geq 400$  smanjio egzacerbacije astme za približno 50% te doveo do poboljšanja FEV1 (22). Reslizumab se primjenjuje u bolesnike u dobi od 18 godina i starijih kao dodatak liječenju održavanja teške astme s eozinofilnim fenotipom (24).

#### 1.6.3. Mepolizumab

Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo usmjereno protiv IL-5 koje sprječava vezanje na IL-5 receptor na površini eozinofila. IL-5 je citokin koji sudjeluje u razvoju i aktivaciji eozinofila, te je povezan s upalom i bolestima kao što su astma, atopijski dermatitis i hipereozinofilni sindrom. Istraživanja su pokazala da je bila smanjena razina eozinofila u krvi, u prosjeku od 84 %, nakon supkutane primjene mepolizumaba u dozi od 100 mg u bolesnika s astmom koji su imali razinu eozinofila u krvi veću od 200 stanica/mL. Mepolizumab također smanjenje stopu egzacerbacija, poboljšava funkciju pluća, kvalitetu života bolesnika s astmom te dovodi do bolje kontrole bolesti (25). Kliničke indikacije za primjenu mepolizumaba uključuju bolesnike s teškom eozinofilnom astma u dobi od šest godina i starije, odrasle bolesnike s teškim kroničnim rinosinuitisom s nosnim polipima, bolesnike u dobi od šest i više godina sa eozinofilnom granulomatozom s poliangitisom i bolestima koja uzrokuje vaskulitis u plućima, srcu, crijevima i živcima te bolesnike sa hipereozinofilnim sindromom.



#### 1.6.4. Benralizumab

Benralizumab je monoklonsko protutijelo usmjereno protiv receptora interleukina 5 (IL5R) koje gotovo u potpunosti dovodi do smanjenje eozinofila u krvi te smanjena eozinofila u sluznici dišnih puteva. Dokazano je da dovodi do smanjenja egzacerbacija i dovodi do poboljšanja respiratorne funkcije te bolje kontrole astme (26). Benralizumab se primjenjuje u dozi od 30 mg supkutano svaka 4 tjedna prve 3 doze, a zatim svakih 8 tjedana.

#### 1.6.5. Dupilizumab

Dupilizumab je monoklonsko protutijelo koje dovodi do blokiranja receptora za IL-4 i IL-13. Primjenjuje se u dozi ovisno o dobi. Pokazalo se da smanjuje broj egzacerbacija astme, dovodi do poboljšanja vrijednosti FEV1, te smanjena potrebe za primjenom kortikosteroida. Primjenjuje se u bolesnika u dobi od 12 godina i više s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, u bolesnika u dobi od 6 godina i više s teškom astmom, u liječenju kroničnog rinosinusitisa s nazalnom polipozom, u liječenju umjerenog do teškog nodularnog pruriga u odraslih osoba te u odraslih osoba i djece starijih od 12 godina u liječenju eozinofilnog ezofagitisa (27).

#### 1.7. Osobni plan liječenja astme

Svi bi bolesnici sa astmom trebali imati osobni plan liječenja astme. Taj plan bio trebao dovesti do poboljšanja ishoda same bolesti. Budući da se astma s vremenom može mijenjati, osobni plan je potrebno prilagoditi. Zajednički ga izrađuju u pisanom obliku bolesnik ili roditelj djeteta s astmom i liječnik. On bi trebao sadržavati edukaciju o liječenju astme te informacije o potrebi posjete liječniku. Bitno je da postoji uputa o reagiranju u pogoršanju bolesti na temelju procjene simptoma ili pogoršanju vrijednosti PEF-a te koji bi tada trebalo primijeniti lijek i na koji način. U planu postoje „zone“ kontrole astme koje su označene bojama prometnih svjetala, pa tako zelena zona označava dobro kontroliranu astmu. Bolesnici koji mjere vršni protok ispod 80%, ali iznad 60% nalaze se u žutoj zoni koja označava gubitak kontrole astme koji nije kritičan, a bolesnici sa vršnim protok ispod 60% se nalaze u crvenoj zoni, tj. kritičnom pogoršanju i trebaju zatražiti liječničku pomoć (28).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

U ovom završnom specijalističkom radu zanimalo nas je procijeniti kakvu kvalitetu života imaju bolesnici s umjereno teškom i teškom astmom (klasificirano prema globalnoj inicijativi za astmu GINA), te koliko se razlikuje kvaliteta života u bolesnika s astmom različitih stupnjeva težine, mjereno SAQ upitnikom.

Također smo željeli omogućiti uvid u stanje bolesnika s astmom, tj. kako utječu simptomi astme i nuspojave lijekova na kvalitetu života. Cilj je bio i dobiti točniju cjelovitu situaciju u bolesnika u posljednja 2 tjedna te tijekom najboljih i najgorih mjeseci. Istražili smo i razlikuje li se kvaliteta života te stupanj težine astme u nepušača, bivših pušača te pušača s umjereno teškom i teškom astmom.

Sve nam to može omogućiti da bolje procijenimo kliničko stanje bolesnika s astmom te dopunimo dijagnostiku, pratimo komorbiditete, prilagodimo terapiju, i pojačamo nefarmakološke metode liječenja u svrhu bolje kontrole astme i bolje kvalitete života bolesnika s umjereno teškom i teškom astmom.

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1. MATERIJAL ISTRAŽIVANJA

Ovo istraživanje trajalo je od 04.04. do 31.07.2023. godine. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC Osijek te je provedeno u Zavodu za pulmologiju i intenzivno liječenje internističkih bolesnika KBC Osijek. Dizajnirano je kao presječna studija. Ispitanici su bili bolesnici s dokazanom astmom i sa sniženom plućnom funkcijom mjerenom forsiranim ekspiracijskim protokom u prvoj sekundi (FEV1) <80%. U istraživanje smo uključili muškarce i žene u dobi od 18 do 80 godina. Uključeni su bili svi bolesnici: pušači, bivši pušači i nepušači. Ispitanika je bilo 100. U ovom istraživanju koristili smo SAQ upitnik u bolesnika s dokazanom astmom.

Materijal istraživanja čine podaci koje smo dobili putem SAQ anketnog upitnika. SAQ upitnik ima dva dijela. Prvi dio upitnika ima 16 stavki za procjenu težine bolesti u posljednja dva tjedna. Pacijenti odgovaraju na svaku stavku ocjenjujući kako težina bolesti utječe na kvalitetu života na ljestvici od 7 bodova. Drugi dio upitnika ima tri ljestvice kvalitete života, jedna za procjenu kvalitete života tijekom zadnja 2 tjedna, a preostale dvije za procjenu kvalitete života tijekom najgorih i najboljih mjeseci u godini. Ljestvica se temelji na Globalnom upitniku o kvaliteti života. On je napisan u formatu Borgove ljestvice, koji daje rezultat od 0 do 100 bodova (18). SAQ daje dvije ocjene, ukupnu ocjenu domene i rezultat kvalitete života. Ukupni rezultat domene za zadnja dva tjedna dobiva se uzimanjem srednja vrijednost 16 pitanja koristeći brojeve 1-7. Ako je pitanje broj 5 izostavljeno, zbroje se bodovi i podijele sa 15, a ako su 2 ili više pitanja izostavljena, tada se rezultat treba smatrati nepouzdanim. Rezultat kvalitete života za posljednja dva tjedna je broj koje je pacijent dao na ljestvici. Ocjene najgorog i najboljeg mjeseca se ne boduju. Ovi se odgovori koriste na dva načina. Prvi je da se u kliničkoj praksi dobije cjelovitija slika pacijentove astme, a drugi je kao metoda za otkrivanje pacijentova odgovara na terapiju.

#### 3.2. STATISTIČKE METODE ISTRAŽIVANJA

Kategorički podaci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dvije nezavisne skupine koristio se Mann

Whitney U test, a između tri skupine Kruskal Wallisov test. Ocjena povezanosti iskazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho. Unutarnja pouzdanost upitnika provjerena je koeficijentom Cronbach Alpha. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) (29).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Obilježja bolesnika

Istraživanje je provedeno na 100 bolesnika od kojih su 43 (43 %) muškarca i 57 (57 %) je žena. Medijan dobi je 61 godina, u rasponu od najmanje 18 do najviše 79 godina. S obzirom na rizično ponašanje, 28 (28 %) je pušača, a bivših pušača 30 (30 %) (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna i klinička obilježja bolesnika

|  |              |
|--|--------------|
| Spol [n (%)]                                   |              |
| Muškarci                                       | 43 (43)      |
| Žene   | 57 (57)      |
| Dob (godine) [Medijan (interkvartilni raspon)] | 61 (51 – 69) |
| Pušenje  |              |
| Nepušač  | 42 (42)      |
| Bivši pušač                                    | 30 (30)      |
| Pušač  | 28 (28)      |
| FEV1 (%) [Medijan (interkvartilni raspon)]     | 63 (54 – 71) |
| Podjela prema težini                           |              |
| Teška astma                                    | 40 (40)      |
| Umjereno teška astma                           | 60 (60)      |

### 4.2. Kvaliteta života bolesnika s astmom (SAQ upitnik)

Kvaliteta života oboljelih od astme procijenila se upitnikom od 16 pitanja ocijenjenih ljestvicom od 1 (vrlo, vrlo težak) do 7 (nemam problema). Unutarnja pouzdanost skale koeficijent Cronbach Alpha iznosi 0,938 pa se može zaključiti da je upitnik dobar alat za procjenu kvalitete života na ovom uzorku bolesnika.

Unazad dva tjedna vrlo, vrlo je teško za 29 (29 %) bolesnika iz obje skupine (bolesnici s umjereno teškom i teškom astmom) zbog zabrinutosti da se astma može pogoršati (brinu da lijekovi više neće djelovati, boje se češće pojave astmatskih napada), a po 28 (28 %) bolesnika navodi da im je vrlo, vrlo teško zbog njihovih slobodnih aktivnosti (rekreativno hodanje/šetnja, bavljenje sportom, tjelovježba, putovanja, odlazak na odmor) ili zbog umaranja (osjećaju bezrazložan umor, ujutro se bude umorni). Bez problema je 48 (48 %) bolesnika zbog izgleda a 60 (60 %) zbog hrane (Tablica 2).

Tablica 2. Samoprocjena kvalitete života tijekom posljednja dva tjedna zbog simptoma astme i nuspojava lijekova u svih bolesnika, bez obzira na stupanj težine astme

|  | Broj (%) bolesnika |            |            |            |            |            | Nemam problema |
|--|--------------------|------------|------------|------------|------------|------------|----------------|
|  | Vrlo, vrlo težak   | 2          | 3          | 4          | 5          | 6          |                |
| 1. <b>Moj društveni život.</b> Primjerice: posjete prijateljima, šetnja s prijateljima, razgovor s prijateljima, odlazak u kafiće/restorane i na zabave.       | 17<br>(17)         | 5 (5)      | 13<br>(13) | 12<br>(12) | 8<br>(8)   | 8<br>(8)   | 37 (37)        |
| 2. <b>Moj osobni život.</b> Primjerice: kupanje, oblačenje, briga za sebe, ljubavni život.   | 9 (9)              | 9 (9)      | 11<br>(11) | 12<br>(12) | 12<br>(12) | 16<br>(16) | 31 (31)        |
| 3. <b>Moje slobodne aktivnosti.</b> Primjerice: rekreativno hodanje/šetnja, bavljenje sportom, tjelovježba, putovanja, odlazak na odmor.                       | 28<br>(28)         | 20<br>(20) | 10<br>(10) | 18<br>(18) | 11<br>(11) | 4<br>(4)   | 9 (9)          |
| 4. <b>Moji poslovi oko kuće.</b> Primjerice: kućanski poslovi, kupovina, održavanje kuće, vrtlarenje.  | 19<br>(19)         | 13<br>(13) | 16<br>(16) | 16<br>(16) | 10<br>(10) | 10<br>(10) | 16 (16)        |
| 5. <b>Moj posao ili obrazovanje.</b> Primjerice: pojedine dane izostajem s posla, ne mogu raditi sve što bih htjela/htio raditi.                               | 9<br>(18)          | 5 (10)     | 6 (12)     | 4 (8)      | 5<br>(10)  | 6<br>(12)  | 14 (29)        |
| 6. <b>Moj obiteljski život – kako utječe na mene.</b> Primjerice: briga za djecu, obiteljske obveze.   | 7 (7)              | 8 (8)      | 16<br>(16) | 13<br>(13) | 7<br>(7)   | 7<br>(7)   | 42 (42)        |
| 7. <b>Moj obiteljski život – kako utječe na druge.</b> Primjerice: njihovi izostanci s posla, poteškoće u skrbi za djecu, uznemirenost članova obitelji.       | 15<br>(15)         | 11<br>(11) | 12<br>(12) | 18<br>(18) | 4<br>(4)   | 8<br>(8)   | 32 (32)        |
| 8. <b>Depresija.</b> Primjerice: osjećam se tužno, dosadno mi je, snuđen sam)  | 9 (9)              | 7 (7)      | 11<br>(11) | 14<br>(14) | 11<br>(11) | 13<br>(13) | 35 (35)        |
| 9. <b>Razdražljivost.</b> Primjerice: naglo reagiranje/napadanje ljudi, razljutim se više nego što bih trebao (trebala).                                       | 7 (7)              | 6 (6)      | 9 (9)      | 14<br>(14) | 12<br>(12) | 10<br>(10) | 42 (42)        |
| 10. <b>Anksioznost/zabrinutost općenito.</b> Primjerice: brinem oko stvari, uvijek sam na rubu.  | 11<br>(11)         | 10<br>(10) | 15<br>(15) | 13<br>(13) | 12<br>(12) | 13<br>(13) | 26 (26)        |
| 11. <b>Zabrinutost da se astma može pogoršati.</b> Primjerice: brinem da lijekovi više neće djelovati, bojim se češće pojave astmatskih napada.                | 29<br>(29)         | 10<br>(10) | 18<br>(18) | 9 (9)      | 11<br>(11) | 11<br>(11) | 12 (12)        |
| 12. <b>Zabrinutost oko dugoročnih učinaka lijekova za astmu.</b> Primjerice: brinem zbog nastanka mrene, šećerne bolesti, lomova kostiju.                      | 13<br>(13)         | 7 (7)      | 12<br>(12) | 9 (9)      | 13<br>(13) | 8<br>(8)   | 38 (38)        |
| 13. <b>Umaranje.</b> Primjerice: osjećam bezrazložan umor, ujutro se budim umoran (umorna).  | 28<br>(28)         | 12<br>(12) | 18<br>(18) | 14<br>(14) | 7<br>(7)   | 11<br>(11) | 10 (10)        |
| 14. <b>Problemi tijekom noći.</b> Primjerice: imam poteškoće s uspjavanjem, vrlo lako se probudim, noću se često budim.  | 14<br>(14)         | 15<br>(15) | 10<br>(10) | 10<br>(10) | 8<br>(8)   | 14<br>(14) | 29 (29)        |
| 15. <b>Moj izgled.</b> Primjerice: moja tjelesna težina, na koži mi lako nastaju modrice, uzimanje lijekova u javnosti, brinem da će me drugi ljudi osuđivati. | 3 (3)              | 9 (9)      | 12<br>(12) | 7 (7)      | 11<br>(11) | 10<br>(10) | 48 (48)        |
| 16. <b>Problemi s hranom.</b> Primjerice: imam osjećaj da sam vrlo gladan, naprosto ne mogu prestati jesti, problemi sa želucom (npr. bol, nadutost, itd.)     | 3 (3)              | 5 (5)      | 3 (3)      | 5 (5)      | 9<br>(9)   | 15<br>(15) | 60 (60)        |

Medijan cijele skale je 4,33 (interkvartilnog raspona od 1,50 do 6,88) u rasponu od najmanje 1,5 do najviše 6,88 (veći broj ukazuje na bolju kvalitetu života, odnosno manje poteškoća zbog astme i nuspojava lijekova).

#### 4.2.1. Povezanost kvalitete života i vrijednosti FEV1

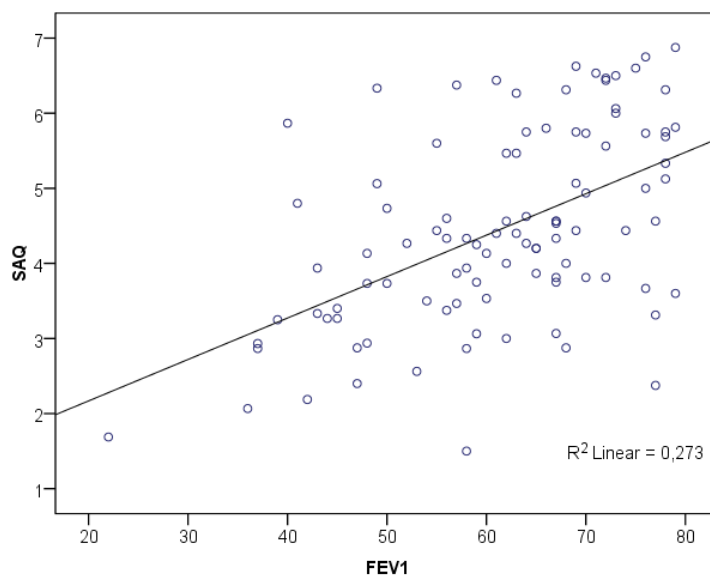
Značajno je bolje ocijenjena kvaliteta života kod bolesnika s umjereno teškom astmom u odnosu na bolesnike s teškom astmom (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 3).

Tablica 3. Razlika u ocjeni kvalitete života (SAQ) u odnosu na težinu astme

|                           | Medijan (interkvartilni raspon) |                         | Razlika<br>(95% raspon<br>pouzdanosti) | $P^*$            |
|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|--|------------------|
|                           | Teška astma                     | Umjereno teška<br>astma |  |                  |
| Kvaliteta života<br>(SAQ) | 3,62<br>(2,94 – 4,33)           | 4,78<br>(4,07 – 5,81)   | 1,26<br>(0,75 do 1,75)                 | <b>&lt;0,001</b> |

\*Mann Whitney U test

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost FEV1 s ukupnom ocjenom kvalitete života, i uočava se da postoji pozitivna i značajna veza između FEV1 i kvalitete života, odnosno što su više vrijednosti FEV1 to je bolje ocijenjena kvaliteta života (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = 0,510$ ;  $P < 0,001$ ) (Slika 1).



Slika 1. Povezanost FEV1 s ukupnom ocjenom kvalitete života

#### 4.2.2. Povezanost kvalitete života i vrijednosti FEV1 s obzirom na pušenje

Nema značajne razlike u ocjeni kvalitete života s obzirom na to radi li se o pušačima, bivšim pušačima ili o nepušačima (Tablica 4).

Tablica 4. Razlika u ocjeni kvalitete života (SAQ) u odnosu na naviku pušenja

|                        | Medijan (interkvartilni raspon) |                       |                       | <i>P</i> * |
|------------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
|                        | Pušač                           | Bivši pušač           | Nepušač               |            |
| Kvaliteta života (SAQ) | 4,55<br>(3,50 – 5,75)           | 4,27<br>(3,60 – 5,13) | 4,29<br>(3,42 – 5,71) | 0,86       |

\*Kruskal Wallis test

Grupira li se zajedno pušače i bivše pušače u odnosu na nepušače, također, razlike u ocjeni kvalitete života (SAQ) nisu značajne (Tablica 5).

Tablica 5. Razlika u ocjeni kvalitete života (SAQ) u odnosu na naviku pušenja

|                        | Medijan (interkvartilni raspon) |                       | Razlika<br>(95% raspon<br>pouzdanosti) | <i>P</i> * |
|------------------------|---------------------------------|-----------------------|--|------------|
|                        | Pušači + bivši<br>pušači        | Nepušači              |  |            |
| Kvaliteta života (SAQ) | 4,55<br>(3,50 – 5,75)           | 4,27<br>(3,60 – 5,13) | -0,18<br>(-0,80 do 0,47)               | 0,58       |

\*Mann Whitney U test

U skupini pušača/ bivših pušača, značajno je bolje ocijenjena kvaliteta života kod bolesnika s umjereno teškom astmom u odnosu na bolesnike s teškom astmom (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), dok u skupini nepušača nema značajne razlike u ocjeni kvalitete života prema težini astme (Tablica 6).

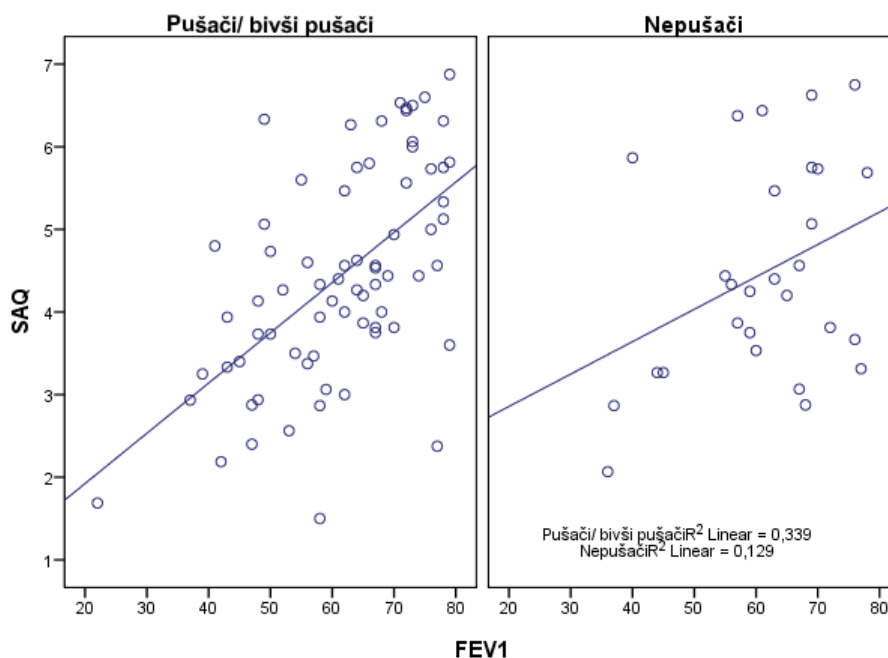


Tablica 6. Razlika u ocjeni kvalitete života (SAQ) u odnosu na težinu astme u skupini pušača/ bivših pušača i u skupini nepušača

|                              | Medijan (interkvartilni raspon) |                         | Razlika<br>(95% raspon<br>pouzdanosti) | P*               |
|------------------------------|---------------------------------|-------------------------|--|------------------|
|                              | Teška astma                     | Umjereno teška<br>astma |  |                  |
| <b>Pušači + bivši pušači</b> |                                 |                         |  |                  |
| Kvaliteta života<br>(SAQ)    | 3,47<br>(2,92 – 4,28)           | 4,94<br>(4,22 – 5,95)   | 1,46<br>(0,89 do 2,02)                 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Nepušači</b>              |                                 |                         |  |                  |
| Kvaliteta života<br>(SAQ)    | 3,87<br>(3,27 – 4,41)           | 4,56<br>(3,63 – 5,74)   | 0,73<br>(-0,33 do 1,88)                | 0,18             |

\*Mann Whitney U test

U skupini pušača/ bivših pušača značajna je i pozitivna veza između FEV1 i ocjene kvalitete života (Rho = 0,582; P <0,001), dok u skupini nepušača ta povezanost nije značajna (Rho = 0,306; P = 0,11) (Slika 2).



Slika 2. Povezanost FEV1 s ocjenom kvalitete života u skupini pušača/bivših pušača (P <0,001) i u skupini nepušača (P = 0,11)

### 4.3. Procjena ukupne kvalitete života uslijed tegoba astme i nuspojave lijekova

Koristeći se ljestvicom sa skalom od 0 (nema kvalitete života) do 100 (savršena kvaliteta života) bolesnici su ocijenili svoju ukupnu kvalitetu života uslijed tegoba zbog astme i zbog nuspojave lijekova. Veći rezultat na skali znači bolju kvalitetu života.

Kod bolesnika s umjereno teškom astmom, značajno je bolje ocijenjena ukupna kvaliteta života (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), kvalitete života kada je tijekom mjeseca u godini astma u najboljoj fazi (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) te kvaliteta života kada je tijekom mjeseca u godini astma u najgoroj fazi (Mann Whitney U test,  $P = 0,004$ ) (Tablica 7).

Tablica 7. Razlika u ocjeni ukupne kvalitete života u odnosu na težinu astme

|   | Medijan (interkvartilni raspon) |                         | Razlika<br>(95% raspon<br>pouzdanosti) | <i>P</i> *       |
|---|---------------------------------|-------------------------|--|------------------|
|   | Teška astma                     | Umjereno teška<br>astma |  |                  |
| Kvaliteta života tijekom posljednja dva tjedna                                  | 47,5<br>(30 – 57,5)             | 60<br>(42,5 – 75)       | 20 (10 do 30)                          | <b>&lt;0,001</b> |
| Ocjena kvalitete života kada je tijekom mjeseca u godini astma u najboljoj fazi | 70<br>(58 – 77,5)               | 85<br>(70 – 93)         | 15 (10 do 20)                          | <b>&lt;0,001</b> |
| Ocjena kvalitete života kada je tijekom mjeseca u godini astma u najgoroj fazi  | 17,5<br>(5 – 30)                | 30<br>(20 – 48)         | 10 (5 do 20)                           | <b>0,004</b>     |

\*Mann Whitney U test

Nema značajnih razlika u ukupnoj ocjeni kvalitete života u posljednja dva tjedna u skupini pušača i bivših pušača u odnosu na nepušače (Tablica 8).

Tablica 8. Razlika u ocjeni kvalitete života (SAQ) u odnosu na naviku pušenja

|   | Medijan (interkvartilni raspon) |                 | Razlika<br>(95% raspon<br>pouzdanosti) | <i>P</i> * |
|---|---------------------------------|-----------------|--|------------|
|   | Pušači + bivši<br>pušači        | Nepušači        |  |            |
| Kvaliteta života tijekom posljednja dva tjedna                                  | 53<br>(38 – 70)                 | 53<br>(40 – 70) | 0 (-1 do 15)                           | 0,68       |
| Ocjena kvalitete života kada je tijekom mjeseca u godini astma u najboljoj fazi | 78<br>(60 – 90)                 | 73<br>(60 – 88) | 0 (-1 do 10)                           | 0,77       |
| Ocjena kvalitete života kada je tijekom mjeseca u godini astma u najgoroj fazi  | 30<br>(13 – 43)                 | 28<br>(13 – 30) | -5 (-10 do 5)                          | 0,41       |

\*Mann Whitney U test

U skupini bolesnika koji su bivši pušači ili pušači, oni bolesnici koji imaju umjereno tešku astmu značajno su bolje ocijenili ukupnu kvalitetu života (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), kvalitetu života kada je tijekom mjeseca u godini astma u najboljoj fazi (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) te kvalitetu života kada je tijekom mjeseca u godini astma u najgoroj fazi (Mann Whitney U test,  $P = 0,01$ ), u odnosu na bolesnike s teškom astmom.

U skupni nepušača, nema značajne razlike u ukupnoj kvaliteti života u odnosu na bolesnike s teškom ili umjereno teškom astmom (Tablica 9).

Tablica 9. Razlika u ocjeni ukupne kvalitete života u odnosu na težinu astme u skupini pušača/ bivših pušača i u skupini nepušača

|   | Medijan (interkvartilni raspon) |                         | Razlika<br>(95% raspon<br>pouzdanosti) | P*               |
|---|---------------------------------|-------------------------|--|------------------|
|   | Teška astma                     | Umjereno teška<br>astma |  |                  |
| <b>Pušači + bivši pušači</b>  |                                 |                         |  |                  |
| Kvaliteta života tijekom posljednja dva tjedna                                  | 40<br>(28 – 51)                 | 65<br>(46 – 79)         | 20<br>(10 do 35)                       | <b>&lt;0,001</b> |
| Ocjena kvalitete života kada je tijekom mjeseca u godini astma u najboljoj fazi | 70<br>(59 – 71)                 | 85<br>(70 – 94)         | 20<br>(10 do 25)                       | <b>&lt;0,001</b> |
| Ocjena kvalitete života kada je tijekom mjeseca u godini astma u najgoroj fazi  | 15<br>(5 – 31)                  | 35<br>(20 – 45)         | 15<br>(0 do 25)                        | <b>0,01</b>      |
| <b>Nepušači</b>   |                                 |                         |  |                  |
| Kvaliteta života tijekom posljednja dva tjedna                                  | 50<br>(34 – 71)                 | 60<br>(40 – 70)         | 10<br>(-1 do 25)                       | 0,48             |
| Ocjena kvalitete života kada je tijekom mjeseca u godini astma u najboljoj fazi | 70<br>(53 – 80)                 | 80<br>(60 – 91)         | 10<br>(-10 do 25)                      | 0,38             |
| Ocjena kvalitete života kada je tijekom mjeseca u godini astma u najgoroj fazi  | 25<br>(5 – 30)                  | 30<br>(19 – 33)         | 5<br>(-5 do 25)                        | 0,28             |

\*Mann Whitney U test

## 5. RASPRAVA

U našem istraživanju uključili smo bolesnike s umjereno teškom i teškom astmom neovisno o spolu. Veći udio činile su žene, što je slično literaturi u kojoj veću prevalenciju astme imaju upravo žene u usporedbi sa muškarcima (Tablica 1). Žene također imaju sklonost razviti teži oblik astme sa starenjem. Razlog tome pretpostavlja se da su spolni hormoni, popratne bolesti te socijalni i ekonomski uvjeti (30). Što se tiče rizičnom ponašanja, vezanog za pušenje, u našem istraživanju imali smo 28 % aktivnih pušača (Tablica 1). U literaturi se može pronaći da u većini razvijenih zemalja ima oko 25% odraslih osoba s astmom koji su aktivni pušači. Otprilike se pretpostavlja da je oko polovica bolesnica s astmom nekad bilo pušači ili su aktivni pušači. Pušenje ima razne negativne čimbenike na zdravlje pa tako može dovesti do pogoršanja simptoma, pada plućne funkcije te slabijeg odgovora na terapiju (31).

Koristeći SAQ upitnik dobili smo informacije o stanju bolesnika te o njihovoj kvaliteti života u posljednja 2 tjedna (Tablica 2, 7). Tako je dio bolesnika (28 %) najlošije ocijenio provođenje slobodnih aktivnosti kao što su rekreativno hodanje, bavljenje sportom, tjelovježba, putovanja te odlazak na odmor. Ranija istraživanja su pokazala da je ograničenje tjelesne aktivnosti češće 2,6 puta kod nekontrolirane, u odnosu na bolesnike s kontroliranom umjerenom do teškom astmom (32). U određenim studijama bolesnici (78 %) su naveli da im astma onemogućuje aktivnosti koje bi željeli obavljati. Sve to može dovesti do osjećaja samoće kao i depresije kod bolesnika (32). Zbog nemogućnosti obavljanja fizičke aktivnosti bolesnici mogu postati pretili te razviti druge komorbiditete. Studije bolesnika s teškom astmom pokazale su da su bolesnici s teškom astmom napravili 31,4% (2232) manje koraka dnevno u usporedbi s kontrolnom skupinom. Međutim, čini se kako se bolesnici s teškom astmom, što se tiče dnevnih koraka, ne razlikuju značajno od bolesnika s blagom/umjerenom astmom što su u svojoj studiji pokazali Hennegrave i sur. (33).

U našem istraživanju dio je bolesnika (29 %) izrazio jako veliku zabrinutost da se astma ne pogorša tj. da lijekovi više neće djelovati (Tablica 2). Općenito, uzrok pogoršanja astma može biti često posljedica loše edukacije pacijenata te neadekvatnog liječenja. Stoga nam ovo istraživanje upravo omogućuje da bolje educiramo ove pacijente te im napravimo akcijski plan liječenja njihove astme. U jednom Australijskom istraživanju bolesnici su opisivali osjećaj straha i gubitak kontrole kada njihov lijek ne bi djelovao. Pogoršanje astme i astmatski napad bio je motiv za pridržavanje liječenja, povećanje tjelesne aktivnosti i izbjegavanje okidača. Sve bi to dovelo do osjećaja kontrole nad vlastitim životom te boljim osjećajem (34).

Jedna studija u Nizozemskoj u kojoj je bilo uključeno 733 astmatičara pokazala je prisutnost teškog umora u 62,6% bolesnika. Također u svojoj studiji bolesnika s teškom astmom upućenih u tercijarnu njegu, Peters i sur., pokazali su prisutnost jakog umora u 90% njihovog uzorka pacijenata (35). U našem istraživanju 72 % bolesnika je imala od umjerenog do vrlo jakog umora. 28 % bolesnika je navelo da im je vrlo, vrlo otežano zbog umaranja, što znači jaki umor. Manji udio jakog umora, u odnosu na Petersonovu studiju, možemo protumačiti uključenosti bolesnika u našu studiju i s umjereno teškom astmom koji su imali značajno manje simptoma u odnosu na bolesnike s teškom astmom.

U našem istraživanju postoji značajna povezanost između FEV1 i kvalitete života, sa višim vrijednostima FEV1 bolja je i kvaliteta života. Također bolesnici s umjereno teškom astmom imaju bolju kvalitetu od bolesnika s teškom astmom (Tablica 3, slika 1). Istraživanje koje je provedeno u Portugalu te je obuhvatilo 180 bolesnika s astmom pokazalo je da je loša kontrola astme povezana sa smanjenim FEV1 i povećanim stupnjem težinom astme (36). Ispitivanje kontrole astme bitno je za procjenu učinka terapije. Ovisno o rezultatu procjene možemo prilagoditi i promijeniti terapiju te koristiti druge nefarmakološke mjere. Ispitivanje kvalitete života te validnosti upitnika AQLQ (engl. Asthma Quality of Life Questionnaire) na uzorku od 100 bolesnika pokazalo je najveća povezanost za FEV1 sa kvalitetom života, tj. što je vrijednost FEV1 bila viša to je kvaliteta života bolesnika bila bolja (37). Istraživanje provedeno u Saudijskoj Arabiji u bolesnika s perzistentnom astmom pokazalo je da je kvaliteta života bolesnika s astmom u velikoj korelaciji s razinom kontrole astme, a ne s objektivnim mjerama FEV1. U to istraživanje bili su uključeni bolesnici bez egzacerbacija i koji su klinički stabilni, a isključeni su bolesnici sa brojnim komorbiditetima (38). Moguće je da je ta razlika u uključnim kriterijima ispitanika uzrok drugačijim rezultatima nego što je pokazalo naše istraživanje. U našem istraživanju bili su uključeni i bolesnici koji su bili u pogoršanju te su hospitalizirani, znači koji su imali slabu kontrolu bolesti.

### 5.1. Povezanost s pušenjem

U našem istraživanju utvrdili smo da nema značajne razlike u kvaliteti života kod nepušača, bivših pušača i pušača (Tablica 4, 5). To možemo objasniti time što smo mi istraživali bolesnike s umjereno teškom i teškom astmom te smo njih uspoređivali u odnosu jesu li pušači, bivši pušači ili nepušači. Sve nam to govori da bolesnici koji imaju trajne simptome, a ne zadovoljavaju kriterije za tešku astmu mogu biti u visokom riziku od teških egzacerbacija, te mogu imati sniženu kvalitetu življenja.

Postoje razne studije o utjecaju pušenja na astmu. Pokazalo se da pušenje može predstavljati veći rizik za razvoja astme kod nekih bolesnika. Istraživanja koja su ispitivala izloženost pasivnom dimu u djetinjstvu dovela su do zaključka da pasivni dim može povećati rizik za pojavu astme u odrasloj dobi (39). Pušenje cigareta kod pušača koji imaju astmu sa smanjenom funkcijom pluća može uzrokovati akutnu bronhokonstrikciju (40). Istraživalo se opadanja plućne funkcije u intervalima od 3 godine kod odrasle zdrave populacije u gradu Busseltonu, u Zapadnoj Australiji (41). Pušači s astmom, muškarci, imali su veći pad FEV1 sa godinama te se došlo do zaključka da je pušenje povezano sa opadanjem plućne funkcije tijekom života i da bolesnici s astmom na početku odraslog života imaju smanjenu plućnu funkciju (41). Osobe koje su imale visoki rizik od pojave astme praćene su u razdoblju od 10 godina s obzirom na status pušenja i trajanje pušenja. Težina astme je bila značajno povezana sa pušačkim statusom i trajanjem pušenja. Najveću težinu bolesti imali su bolesnici s više od 20 pušačkih godina (42). U našem istraživanju bolesnici sa težim stupnjem astme te koji su bili pušači sa lošim vrijednostima FEV1 imali su lošiju kvalitetu života dok kod nepušača to nije bilo tako (Tablica 6, slika 2). Također se isto utvrdilo za ocjenu kvalitete života tijekom najboljih i tijekom najgorih mjeseci u godini (Tablica 8, 9). Sve nam to upravo potvrđuje da pušenja povezano sa smanjenim odgovorom na terapiju te o važnosti prestanka pušenja kod bolesnika s astmom. Jedno istraživanje koje je provedeno u Španjolskoj i Francuskoj na 176 bolesnika s astmom pokazalo je lošije kliničke i funkcionalne respiratorne ishode pušača u odnosu na nepušače. Tako su pušači imali veću prevalenciju obiteljske astme, nižu stopu kontrole astme, povećan broj egzacerbacija i lošiju funkciju pluća u usporedbi s nepušačima (42). Također je poznato da aktivni pušači s astmom gube u prosjeku 58 ml FEV1 tijekom godinu dana u odnosu na 33 ml kod nepušača (43). Po prestanku pušenja dolazi do poboljšanja vrijednosti FEV1 već nakon tjedan dana te samim time poboljšava se i kontrola bolesti. Možemo reći kako se sa prestankom pušenja poboljšava i sama kvaliteta života. Stoga je potrebno ustrajati u prestanku pušenja u naših bolesnika (43).

Ovim istraživanjem pokazali smo da je SAQ (engl. Severe Asthma Questionnaire) dobar alat za procjenu kvalitete života u bolesnika sa težim oblikom astme te da nam može dati cjelovitu sliku pacijentove astme.

## 6. ZAKLJUČAK

- Naše istraživanje je pokazalo značajno bolju kvalitetu života kod bolesnika s umjereno teškom astmom u odnosu na bolesnike s teškom astmom.
- Sa većim vrijednostima FEV1 bolja je kvaliteta života.
- Nije bilo značajne razlike u ocjeni kvalitete života s obzirom na to radi li se o pušačima, bivšim pušačima ili o nepušačima.
- Bolesnici koji su bivši pušači ili pušači, koji imaju umjereno tešku astmu imali su značajno bolju ukupnu kvalitetu života, kvalitetu života kada je tijekom mjeseca u godini astma u najboljoj fazi te kvalitetu života kada je tijekom mjeseca u godini astma u najgoroj fazi u odnosu na bolesnike s teškom astmom.
- Kod nepušača nije bilo značajne razlike u ukupnoj kvaliteti života u odnosu na bolesnike s teškom ili umjereno teškom astmom.
- SAQ upitnik pouzdan je i vrijedan alat te se stoga može koristiti za ispitivanje kvalitete života u bolesnika s teškom astmom



## 7. SAŽETAK

Uvod: Teška astma je astma koja se teško liječi te zahtijeva liječenje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida, drugi kontrolor i/ili sistemske kortikosteroide.

Cilj: Procijeniti kakvu kvalitetu života imaju bolesnici s umjerenom teškom i teškom astmom, koliko se razlikuje kvaliteta života u bolesnika s astmom različitih stupnjeva težine te kod pušača, bivših pušača i nepušača, mjereno SAQ upitnikom.

Ispitanici i metode: U istraživanju je bilo uključeno 100 ispitanika neovisno o spolu u dobi od 18 do 80 godina sa dokazanom astmom i sa FEV1 <80 %. Uključeni su bili pušači, bivši pušači te nepušači. Koristio se SAQ upitnik.

Rezultat: Bolju kvalitetu života imali su bolesnici s umjerenom teškom u odnosu na bolesnike s teškom astmom. Nije postojala značajne razlike u kvaliteti života s obzirom na podatke o pušenju. Bivši pušači ili pušači, koji imaju umjerenom tešku astmu imali su bolju kvalitetu života u odnosu na bolesnike s teškom astmom.

Zaključak: SAQ upitnik pouzdan je i vrijedan alat te se stoga može koristiti za ispitivanje kvalitete života u bolesnika s teškom astmom.

Ključne riječi: astma; kvaliteta života; pušenje; teška astma

## 8. SUMMARY

Quality of life in patients with moderate and severe asthma;

Introduction: Severe asthma is asthma that is difficult to treat and requires treatment with high doses of inhaled corticosteroids, another controller and/or systemic corticosteroids.

Aim: To assess the quality of life in patients with moderate and severe asthma, how much the quality of life differs in patients with asthma of different degrees of severity and in smokers, ex-smokers and non-smokers, as measured by the SAQ questionnaire

Patients and methods: The study included 100 subjects, regardless of gender, aged 18 to 80 years, with proven asthma and FEV1 <80%. Smokers, ex-smokers and non-smokers were included. The SAQ questionnaire was used.

Results: Patients with moderate persistent asthma had a better quality of life compared to patients with severe asthma. There was no significant difference in quality of life with regard to smoking data. Ex-smokers or smokers who have moderate asthma had a better quality of life compared to patients with severe asthma.

Conclusion: The SAQ questionnaire is a reliable and valuable tool and can therefore be used to examine the quality of life in patients with severe asthma.

Key words: asthma; quality of life; severe asthma; smoking

## 9. LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022., Dostupno na: <https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention> Datum pristupa: 20.03.2023.
2. Doeing DC, Solway J. Airway smooth muscle in the pathophysiology and treatment of asthma. *J Appl Physiol* (1985). 2013 Apr;114(7):834-43.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, i sur. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343–73. doi: 10.1183/09031936.00202013.
4. Ghibril AN, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma *Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 May;8(5):1779. doi:10.1016/j.jaip.2020.02.026.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023., Dostupno na: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> Datum pristupa: 29.05.2023.
6. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-233. doi:10.1007/s12016-018-8712-1.
7. Gomerčić Palčić M. Što je to teška astma?. *Medicus* 2021;30(2):169-174.
8. Grzela K, Litwiniuk M, Zagorska W, Grzela T. Airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: the role of matrix metalloproteinase-9. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64(1):47–55.
9. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, Hastie AT, Levy BD, i sur. National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):574–584.
10. Tudorić N. Reslizumab, nova terapijska mogućnost u bolesnika s teškom eozinofilnom astmom. *Medicus*. 2018;27(1):107-113.
11. Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Nov-Dec;2(6):645-8; quiz 649. doi:10.1016/j.jaip.2014.09.004.

12. Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy*. 2014 Apr;7:53-65.
13. Coumou H, Bel EH. Improving the diagnosis of eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2016 Oct;10(10):1093-1103.
14. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(50):847–55. doi:10.3238/arztebl.2014.0847.
15. Plavec D, Turkalj M, Erceg D. Funkcionalna dijagnostika astme. *Medicus*. 2011;20:145-149.
16. McDonald VM, Hiles SA, Jones KA, Clark VL, Yorke J. Health-related quality of life burden in severe asthma. *Med J Aust*. 2018;209.
17. Zrinski M. Upitnici za praćenje kontrole opstruktivnih bolesti pluća [diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2022. Dostupno na: <https://zir.nsk.hr/islandora/object/mef:5517> Datum pristupa: 30.05.2023.
18. Hyland ME, Jones RC, Lanario JW, Masoli M. The construction and validation of the Severe Asthma Questionnaire. *Eur Respir J*. 2018 Jul 1;52(1).
19. Hyland ME, Lanario JW, Gow MA, Mansur AH, Dodd JW, Fowler SJ, i sur. Comparison of the sensitivity of patient-reported outcomes for detecting the benefit of biologics in severe asthma. *Chron Respir Dis*. 2021;18.
20. Hyland ME, Lanario JW, Pooler J, Masoli M, Jones RC. How patient participation was used to develop a questionnaire that is fit for purpose for assessing quality of life in severe asthma. *Health Qual. Life Outcomes*. 2018 Dec;16(1):24.
21. Lanario JW, Hyland ME, Menzies-Gow A, Mansur AH, Dodd JW, Fowler SJ, i sur. Validation of subscales of the Severe Asthma Questionnaire (SAQ) using exploratory factor analysis (EFA). *Health Qual. Life Outcomes*. 2020 Oct 9;18(1):336. doi:10.1186/s12955-020-01593-9.
22. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68(2):158–66. doi:10.1016/j.alit.2019.01.004.

23. European Medicines Agency. Xolair (omalizumab), 2020. Dostupno na adresi: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/xolair-epar-medicine-overview\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/xolair-epar-medicine-overview_hr.pdf)  
Datum pristupa: 02.07.2023.
24. Hom S, Pisano M. Reslizumab (Ciqair). An Interleukin-5 Antagonist for Severe Asthma of the Eosinophilic Phenotype. *P T*. 2017 Sep;42(9):564–568. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5565129/>
25. Choy MS, Dixit D, Bridgeman MB. Mepolizumab (Nucala) For Severe Eosinophilic Asthma, *P T*. 2016 Oct;41(10):619–622.
26. Vultaggio A, Aliani M, Altieri E, Bracciale P, i sur. Long-term effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma patients treated for 96-weeks: data from the ANANKE study. *Respir Res*. 2023;24:135. doi:10.1186/s12931-023-02439-w
27. European Medicines Agency. Dupixent (dupilumab), 2023. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/dupixent-epar-summary-public\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/dupixent-epar-summary-public_hr.pdf)  
Datum pristupa: 10.07.2023.
28. Cincar SŠ, Kasap EB. Važnost personaliziranog akcijskog plana u liječenju astme. *PlivaMED* [Internet]. 27. siječanj 2022. Dostupno na: <https://www.plivamed.net/aktualno/clanak/16933/Vaznost-personaliziranog-akcijskog-plana-u-lijecenju-astme.html> Datum pristupa: 12.07.2023.
29. MedCalc Software Ltd. MedCalc, version 20.218. Ostend (Belgium): MedCalc Software Ltd. Dostupno na : <https://www.medcalc.org>; 2023. Datum pristupa: 12.07.2023.
30. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev*. 2021 Nov 17;30(162):210067. doi:10.1183/16000617.0067-2021.
31. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*. 2004 Nov;24(5):822-33. doi:10.1183/09031936.04.00039004.
32. McDonald VM, Hiles SA, Jones KA, Clark VL, Janelle Yorke J. Health-related quality of life burden in severe asthma. *Med J Aust* 2018;209(2):S28-S33. doi:10.5694/mja18.00207.
33. Panagiotou M, Noulouris NG, Rovina N. Physical Activity: A Missing Link in Asthma Care. *J Clin Med*. 2020 Mar;9(3):706. doi:10.3390/jcm9030706.

34. Eassey D, Reddel HK, Ryan K, Smith L. The impact of severe asthma on patients' autonomy: A qualitative study. *Health Expect*. 2019 Jun;22(3):528–536. doi: 10.1111/hex.12879.
35. Herck MV, Spruit MA, Burtin C, i sur. Fatigue is Highly Prevalent in Patients with Asthma and Contributes to the Burden of Disease. *J Clin Med*. 2018 Dec;7(12):471. doi: 10.3390/jcm7120471.
36. Sousa JC, Pina A, Cruz AM, i sur. Asthma control, quality of life, and the role of patient enablement: a cross-sectional observational study, *Prim Care Respir J*. 2013 Jun;22(2):181–187. doi: 10.4104/pcrj.2013.00037.
37. Gvozdrenović B, Bošnjak PV. Rezultati ispitivanja kvaliteta života bolesnika sa astmom. *Acta Fac med Naiss*. 2001;18(3):198-212.
38. Allam AH, Amira A, Alkilani AA, Mogahed MM. Asthma related quality of life in western Saudi subpopulation and its correlation to level of asthma control. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2017 Jan;66(1):11-15 doi:10.1016/j.ejcdt.2016.11.007.
39. Skorge T, Eagan T, Eide G, i sur. The adult incidence of asthma and respiratory symptoms by passive smoking in utero or in childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:61–66.
40. Lange P, Parner J, Vestbo J, i sur. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998;339:1194–1200.
41. James AL, Palmer LJ, Kicic E, i sur. Decline in lung function in the Busselton health study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:109–114.
42. Tiotiu A, Ioan I, Wirth N, i sur. The Impact of Tobacco Smoking on Adult Asthma Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb;18(3):992. doi: 10.3390/ijerph18030992.
43. Vrbica Ž. Liječenje astme u pušača. *PlivaMED* [Internet]. 10. rujana 2017. Dostupno na: <https://www.plivamed.net/aktualno/clanak/13076/Lijecenje-astme-u-pusaca.html>. Datum pristupa: 01.08.2023.

## 10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Renata Božinović

Datum rođenja : 22.04.1991.

E – mail: rena7ster@gmail.com

Obrazovanje: Medicinski fakultet Osijek

Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku

OŠ Vladimir Nazor Čepin

Radno iskustvo: KBC Osijek, specijalizant pulmologije (od 01.01.2019. – danas)

ZZHM Osječko-baranjske županije (05.08.2018.- 31.12.2018.)

Ordinacija obiteljske medicine (od 09.07- 03.08.2018.)

Popis radova i aktivnih sudjelovanja na stručnim i znanstvenim aktivnostima:

- Aktivno sudjelovanje na Drugom međunarodnom kongresu studenata Medicine i mladih liječnika (SaMED 2016), Sarajevo, BiH.
- Sudjelovanje na znanstvenoistraživačkom projektu „MARKO“ od svibnja 2019 godine ( u trajanju od 6 mjeseci).
- Burnout syndrome in GPs in the Osijek area, eastern Croatia, Medical Faculty University of Osijek Croatia, Renata Božinović, Sanja Bekić, Mirjana Markutović, Stjepan Kelčić, Vesna Dejanović, and Ljiljana Trtica Majnarić, 23rd WONCA, poster
- Bozinovic R, Majnarić LJT. Burnout in Family Physicians in Eastern Croatia. CPQ Neurology and Psychology. 2019;1:6
- Božinović R, Dumančić B. Uzroci dispneje u KOPB-u. Poster na Toraksu 2022. (12.kongres Hrvatskog torakalnog društva)