

Principi liječenja astme i komplikacije liječenja

Vincelj, Anamaria

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:633770>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-03**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET ZAGREB

Anamaria Vincelj

Principi liječenja astme i komplikacije liječenja

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Gordane Pavliše i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U DIPLOMSKOM RADU

Ach – acetilkolin

ACQ – upitnik za kontrolu astme (eng. *asthma control questionnaire*)

ACT – test za procjenu kontrole astme (eng. *asthma control test*)

AIR – eng. *anti-inflammatory reliever*

cAMP – ciklični adenzin – monofosfat

DPI – inhaler suhog praha (eng. *dry powder inhaler*)

FeNO – frakcija izdahnutog dušikovog oksida

FEV1 – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FVC – forsirani vitalni kapacitet

GINA – globalna inicijativa za astmu

GR – glukokortikoidni receptor

GUK – glukoza u krvi

HbA1c – hemoglobin A1c, glikozilirani hemoglobin

ICS – inhalacijski kortikosteroid

Ig – imunoglobulin

IL – interleukin

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LABA – dugodjelujući beta₂ - selektivni agonist

LAMA – dugodjelujući muskarinski antagonist

LT – leukotrien

LTRA – antagonist leukotrienskih receptora

MART – eng. *maintenance and reliever therapy*

OCS – oralni kortikosteroid

OPLA – osobni plan liječenja astme

PEF – vršni ekspiratorni protok

pMDI – inhaler izmjerenih, fiksnih doza (eng. *pressurized metered-dose inhaler*)

SABA – kratkodjelujući beta₂ - selektivni agonist

SAMA – kratkodjelujući muskarinski antagonist

SMI – inhaler nježne maglice (eng. *soft mist inhaler*)

SpO₂ - zasićenost (saturacija) krvi kisikom

Th2 – pomoćničke stanice tip 2 (eng. *T Helper Cell Type 2*)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. ASTMA	1
2.1. Epidemiologija	1
2.2. Etiologija.....	2
2.3. Patofiziologija.....	2
2.4. Klinička slika	3
2.5. Dijagnostika	3
3. PROCJENA KONTROLE ASTME	4
4. FARMAKOLOŠKE METODE LIJEČENJA	6
4.1. Skupine lijekova.....	6
4.1.1. Kortikosteroidi.....	6
4.1.2. Beta ₂ - agonisti	8
4.1.3. Muskarinski antagonisti.....	8
4.1.4. Antagonisti leukotrienskih receptora.....	9
4.1.5. Metilksantini.....	10
4.1.6. Stabilizatori mastocita.....	11
4.1.7. Biološka terapija.....	11
4.2. Stupnjeviti pristup liječenju astme	11
5. NEFARMAKOLOŠKE METODE LIJEČENJA	15
6. PROCJENA ODGOVORA I PRILAGODBA TERAPIJE.....	17
7. EDUKACIJA PACIJENATA.....	18
7.1. Ispravna primjena inhalera.....	18
7.2. Osobni plan liječenja astme	19
8. LIJEČENJE EGZACERBACIJA ASTME	20
9. NUSPOJAVE LIJEKOVA.....	21

9.1. Kortikosteroidi	21
9.2. Beta₂-agonisti.....	23
9.3. Muskarinski antagonisti	23
9.4. Antagonisti leukotriena	24
10. ZAKLJUČAK	24
11. ZAHVALE	26
12. POPIS LITERATURE	27
13. ŽIVOTOPIS	35

SAŽETAK

PRINCIPI LIJEČENJA ASTME I KOMPLIKACIJE LIJEČENJA

Anamaria Vincelj

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva karakterizirana simptomima poput piskanja, zaduhe, stezanja u prsima i kašlja. Globalan je javnozdravstveni problem čija etiologija još uvijek nije do kraja razjašnjena. Dijagnoza astme postavlja se na temelju detaljno uzete anamneze i dokaza hiperreaktivnosti. Liječenje astme temelji se na kombinaciji farmakoloških i nefarmakoloških metoda. Farmakološke metode uključuju različite skupine lijekova kao što su inhalacijski kortikosteroidi (ICS), beta-agonisti, muskarinski antagonisti, antagonisti leukotrienskih receptora, metilksantini, stabilizatori mastocita i biološka terapija. Svaka od ovih skupina ima specifičan mehanizam djelovanja i koristi se ovisno o težini i specifičnostima astme kod pojedinih pacijenata. Stupnjeviti pristup liječenju astme preporučuje prilagodbu terapije ovisno o težini i kontroli bolesti. Blaga i umjerena astma mogu se liječiti kombinacijom ICS i dugodjelujućih beta-agonista (LABA). Teška astma zahtjeva visoke doze lijekova ili dodatne terapije kako bi se postigla adekvatna kontrola. Nefarmakološko liječenje uključuje strategije poput izbjegavanja okidača astme, redovite tjelesne aktivnosti i kontrole tjelesne težine. Edukacija pacijenata o pravilnoj uporabi inhalera, prepoznavanju simptoma i upravljanju okidačima ključna je za dugoročni uspjeh terapije. Liječenje astme sa sobom nosi i određene komplikacije. Tako ICS mogu dovesti do razvoja oralne kandidijaze, disfonije i kašlja, dok beta-agonisti dovode do tahikardije i tremora. Najviše neželjenih učinaka imaju oralni kortikosteroidi čija dugotrajna upotreba nepovoljno djeluje na kožu, oči, imunološki, muskuloskeletalni i kardiovaskularni sustav.

KLJUČNE RIJEČI: astma, farmakološke mjere liječenja, nefarmakološke mjere liječenja, stupnjeviti pristup liječenju, komplikacije

SUMMARY

PRINCIPLES OF ASTHMA TREATMENT AND TREATMENT COMPLICATIONS

Anamaria Vincelj

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterized by symptoms such as wheezing, shortness of breath, chest tightness and coughing. It is a global public health issue with an etiology that remains incompletely understood. The diagnosis of asthma is based on a detailed medical history and evidence of hyperreactivity. The treatment of asthma is based on a combination of pharmacological and non-pharmacological methods. Pharmacological methods include various classes of drugs, such as inhaled corticosteroids (ICS), beta-agonists, muscarinic antagonists, leukotriene receptor antagonists, methylxanthines, mast cell stabilizers and biological therapies. Each of these classes has a specific mechanism of action and is used depending on the severity and specific characteristics of asthma in individual patients. A stepwise approach to asthma treatment recommends adjusting therapy based on disease severity and control. Mild and moderate asthma can be treated with a combination of ICS and long-acting beta-agonists (LABA). Severe asthma requires high doses of medication or additional therapies to achieve adequate control. Non-pharmacological treatment includes strategies such as avoiding asthma triggers, regular physical activity and weight management. Patient education on the proper use of inhalers, recognizing symptoms and managing triggers is crucial for the long-term success of therapy. The treatment of asthma also carries certain complications. For example, ICS can lead to the development of oral candidiasis, dysphonia and coughing, while beta-agonists can cause tachycardia and tremors. Oral corticosteroids have the most adverse effects, with long-term use negatively impacting the skin, eyes, immune, musculoskeletal and cardiovascular system.

KEYWORDS: asthma, pharmacological treatment measures, non-pharmacological treatment measures, stepwise treatment approach, complications

1. UVOD

Prema GINA smjernicama, astma je heterogena bolest karakterizirana kroničnom upalom dišnog sustava. Pacijenti s astmom često se prezentiraju simptomima poput piskanja, zaduhe, stezanja u prsima i kašlja. Simptomi i opstrukcija dišnog puta variraju s vremenom i u intenzitetu te mogu proći spontano ili uz primijenjenu terapiju (1).

Povijest astme i njezinog liječenja duga je i kompleksna, a značajni napreci ostvareni su tek u posljednjih nekoliko desetljeća. Pristup liječenju astme dugo se vremena sastojao od mirovanja, boravka u suhim klimatskim uvjetima i posebne dijeta. Prvi primitivni inhalator razvijen je u 18. stoljeću, dok su inhalacijski kortikosteroidi (ICS) i kratkodjelujući beta-agonisti (SABA) u uporabu ušli tek 60-ih godina prošlog stoljeća, čime je započela moderna era liječenja astme (2). Prijašnje smjernice isticale su SABA kao prvu liniju terapije. S obzirom da se taj pristup više oslanjao na liječenje simptoma nego same upale dišnog sustava, ICS su postali temelj liječenja astme (3). Posljednjih godina došlo je do dodatnog napretka uvođenjem biološke terapije koja se pokazala posebno učinkovitom u liječenju teške astme.

2. ASTMA

2.1. Epidemiologija

Astma je jedna od najčešćih kroničnih nezaraznih bolesti s visokim morbiditetom i relativno niskim mortalitetom (4). Najčešća je kronična bolest dječje dobi i među prvih 10 najčešćih bolesti u odrasloj populaciji (5). Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća postala je globalni javnozdravstveni problem, zahvaćajući negdje između 1 % i 29 % svjetske populacije (1,5,6). Tijekom druge polovice 20. stoljeća, uočen je nagli porast prevalencije astme (4). Trenutačno taj rast stagnira u visoko razvijenim zemljama dok u srednje i nisko razvijenim zemljama prevalencija i incidencija i dalje rastu. Što se tiče razlika u dobnim skupinama, incidencija i prevalencija astme više su u djece, dok su smrtnost i korištenje zdravstvenih

usluga povezanih s astmom veći u odraslih (4). Razlike u pojavnosti astme uočene su i među spolovima. Tako je u predpubertetskom razdoblju učestalost astme puno viša u dječaka, dok se u pubertetu taj odnos mijenja. U odrasloj dobi puno češće obolijevaju žene (7).

2.2. Etiologija

Etiologija astme je složena i multifaktorijalna te uključuje složenu interakciju između brojnih genetskih i okolišnih čimbenika. Iako je poznato da se astma, kao i druge alergijske bolesti, nasljeđuje unutar obitelji, specifični geni i varijacije tih gena još uvijek nisu do kraja istraženi (8). S druge strane, brojni okolišni čimbenici u većoj ili manjoj mjeri utječu na pojavnost astme. Prije svega treba spomenuti pušenje koje, ne samo da je važan rizični čimbenik za nastanak astme u odrasloj dobi, već i prenatalna izloženost cigaretnom dimu sa sobom nosi visok rizik za kasniji razvoj bolesti (9,10). Važan rizični čimbenik predstavlja i izloženost mnogobrojnim alergenima poput grinja ili alergena kućnih ljubimaca (11) te vanjskim onečišćenjima zraka (12). Izloženost virusnim infekcijama u dječjoj dobi također se dovodi u vezu s češćim nastankom astme (13). U današnje vrijeme sve više se raspravlja i o povezanosti astme i pretilosti. Naime, pretilost utječe na razvoj i na pogoršanje astme tako što dovodi do lošije kontrole bolesti, veće stope egzacerbacija i slabijeg odgovora na ICS (14).

2.3. Patofiziologija

Razni, već ranije spomenuti, čimbenici mogu potaknuti nastanak kronične upale u dišnim putevima. Ova upala dovodi do hiperreaktivnosti bronhalnog stabla, edema, prekomjerne sekrecije sluzi i opstrukcije dišnih puteva (15). S progresijom bolesti i povećanjem težine upalnog procesa dolazi do fibroze stijenke bronha, fiksnog suženja dišnih puteva i smanjenog odgovora na bronhodilatatore (16).

Povijesno gledano astma se dijelila na dva glavna oblika: alergijsku i nealergijsku. Alergijska astma obično započinje u djetinjstvu i povezana je sa Th2 staničnim odgovorom koji se može pronaći i u drugim alergijskim bolestima poput alergijskog rinitisa i atopijskog

dermatitisa. Nakon prepoznavanja određenog alergena, Th2 stanice proizvode citokine poput IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13. Oni dovode do prekomjernog nakupljanja eozinofila u dišnim putevima, prekomjerne proizvodnje sluzi i proizvodnje Ig-E (17). Za razliku od alergijske, nealergijska astma nastupa u kasnijoj životnoj dobi, češće u žena i pretilih pacijenata (18).

Međutim, takva klasifikacija pokazala se previše pojednostavljenom te se u posljednje vrijeme astma dijeli na dva glavna endotipa: astmu koja je obilježena visokim markerima Th2 upale i uključuje alergijsku i eozinofilnu astmu (eng. *T2-high*) i astmu koja je obilježena niskim markerima Th2 upale koja uključuje neutrofilnu i paucigranulomatoznu astmu (eng. *T2-low*). Podjela prema endotipovima temelji se na različitim patofiziološkim mehanizmima koje leže u podlozi bolesti. U eozinofilnom endotipu Th2-stanice potiču proizvodnju IL-4, IL-5 i IL-13 koji dovode do eozinofilije i povišenja titra Ig-E. Th2-memorijske stanice mogu biti izvor ovih citokina čak i u nealergijskoj eozinofilnoj astmi (19). S druge strane, neeozinofilni endotip puno je kompliciraniji i specifični markeri za ovaj tip astme još uvijek nisu do kraja istraženi (17). Neeozinofilni endotip većinom je karakteriziran prisutnošću neutrofilne ili tzv. paucigranulomatozne upale (normalne razine neutrofila i eozinofila u sputumu) i smanjenim odgovorom na kortikosteroidnu terapiju (19).

2.4. Klinička slika

Tipični simptomi astme uključuju ponavljajuće epizode piskanja (eng. *wheezing*), zaduhe, stezanja u prsima i kašlja. Simptomi variraju s vremenom i u intenzitetu. Astma karakteristično pokazuje dnevni obrazac sa pogoršanjem simptoma rano ujutro. Simptomi poput kašlja i piskanja vrlo često bude pacijente iz sna (16).

2.5. Dijagnostika

Dijagnoza astme je klinička i postavlja se na temelju detaljno uzete anamneze i testova plućne funkcije. Pacijente je potrebno ispitati o mogućim okidačima koji potiču nastanak simptoma astme. Potrebno je saznati javljaju li se ti simptomi sezonski, što bi upućivalo na

određene alergene poput peludi. Također, potrebno je doznati i pušački status pacijenata te izloženost određenim iritansima u radnom okruženju (20). Nadalje, važno je uzeti podatke iz obiteljske anamneze za prisutnost astme ili alergija te doznati boluju li pacijenti od alergijskog rinitisa ili atopijskog dematitisa (1). Fizikalni status u većine pacijenata je normalan. Ponekad auskultacijski mogu biti čujni ekspiratorni zvižduci (20).

Ako anamneza i fizikalni status ukazuju na moguću dijagnozu astme, potrebno je napraviti spirometriju. Spirometrijom se mjeri forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV1) i forsirani vitalni kapacitet (FVC). Ukoliko su FEV1 i omjer FEV1/FVC smanjeni, radi se o opstruktivnim smetnjama dišnog sustava. Kako bi se potvrdilo da se uistinu radi o astmi, potrebno je napraviti i bronhodilatacijski test. Porast FEV1 za $\geq 12\%$ ili ≥ 200 mL nekoliko minuta nakon primjene bronhodilatatora brzog djelovanja (najčešće salbutamola), dokaz je bronhalne hiperreaktivnosti. Ako spirometrija nije dostupna, može se mjeriti vršni ekspiracijski protok (PEF). Pacijenti bi trebali mjeriti PEF ujutro nakon buđenja i navečer prije odlaska u krevet. Dnevne varijacije PEF-a za više od 20% u bolesnika s tipičnom simptomatologijom upućuju na dijagnozu astme (1,16).

Još jedna opcija za dokazivanje hiperreaktivnosti dišnog sustava je bronhoprovokacijski test metakolinom. Bronhoprovokacijski test ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost, ali se pozitivni rezultati mogu pronaći i kod nekih drugih bolesti poput KOPB-a, bronhiektazija i cistične fibroze. Dodatna obrada uključuje alergološko testiranje (kožni prick test), mjerenje ukupnog Ig-E i eozinofilije te mjerenje FeNO (16). Frakcija izdahnutog dušikovog oksida (FeNO) predstavlja marker eozinofilne upale dišnih puteva (20).

3. PROCJENA KONTROLE ASTME

Osnovni ciljevi zbrinjavanja astme su kontrola simptoma i redukcija rizika povezanih s astmom što primarno uključuje redukciju egzacerbacija, gubitka plućne funkcije i nuspojava liječenja. Personalizirano liječenje astme uključuje kontinuirano prilagođavanje liječenja na

temelju procjene kontrole bolesti (1). Kontrola astme procjenjuje se prema uspješnosti kontrole simptoma i prema procjeni budućeg rizika od neželjenih ishoda. Glavni pokazatelji uspješnosti kontrole simptoma su učestalost dnevnih i noćnih simptoma, noćna buđenja zbog astme, ograničenja u svakodnevnim aktivnostima i učestalost upotrebe bronhodilatatora. U procjeni se također mogu koristiti i upitnici poput testa za procjenu kontrole astme (ACT) i upitnika za kontrolu astme (ACQ) (1).

ACT se sastoji od ukupno 5 pitanja od kojih se 4 pitanja odnose na učestalost simptoma u posljednja 4 tjedna, a jedno pitanje na učestalost korištenja bronhodilatatora. Ukupni rezultat od 20 do 25 bodova označava dobro kontroliranu astmu, dok rezultat ispod 15 bodova označava lošu kontrolu (1,21). S druge strane, ACQ je jednostavan upitnik koji se sastoji od ukupno 7 pitanja (5 pitanja o kliničkim simptomima te 2 pitanja o vrijednosti FEV1 i učestalosti uzimanja bronhodilatatora). Rezultat se računa kao srednja vrijednost svih pitanja i kreće se u rasponu od 0 (dobro kontrolirana astma) do 6 (loše kontrolirana astma) (22).

Osim procjene trenutne kontrole simptoma, potrebno je razmotriti i budući rizik od neželjenih ishoda. Povećan rizik uključuje više od jedne egzacerbacije astme u prethodnoj godini, nizak socioekonomski status, slabiju adherenciju terapiji, nepravilnu upotrebu inhalera, nizak FEV1 i izloženost pušenju (1).

Klasifikaciji astme prema težini je retrospektivna i može joj se pristupiti tek nakon što je uspostavljena dobra i primjerena kontrola. Tako astmu možemo podijeliti na blagu, umjerenu i tešku. Blaga astma je ona koja se može dobro kontrolirati uz nizak intenzitet terapije, kao što su niske doze inhalacijskih kortikosteroida ili niske doze ICS-a uz povremenu primjenu SABA. Umjerena astma može se kontrolirati niskim ili umjerenim dozama ICS-LABA. O teškoj astmi govori se kao o astmi za čiju je kontrolu potreban visok intenzitet terapije ili pak kontrolu nije moguće postići ni uz visoke doze lijekova (1).

4. FARMAKOLOŠKE METODE LIJEČENJA

Glavni ciljevi liječenja astme uključuju postizanje dobre kontrole simptoma i smanjenje rizika od budućih egzacerbacija te nuspojava liječenja (23). Liječenje astme treba biti individualizirano kako bi se prilagodilo učestalosti i težini simptoma svakog pacijenta, ali i njihovim osobnim ciljevima i preferencijama. Za dugotrajni uspjeh terapije ključna je dobra komunikacija i zajedničko donošenje odluka, kontinuirana edukacija pacijenata te redovite kontrole (23).

4.1. Skupine lijekova

Lijekovi za liječenje astme mogu se podijeliti u dvije osnovne skupine: lijekovi za brzo olakšanje tegoba i lijekovi za kontrolu bolesti (1). Lijekovi za olakšanje tegoba uključuju bronhodilatatore. Njihova glavna uloga je brzo ublažavanje akutnih simptoma astme, a mogu se koristiti i kao prevencija astme izazvane fizičkim naporom. Najvažniji lijekovi za kontrolu bolesti su inhalacijski kortikosteroidi koji pomažu u ublažavanju i kontroli mogućih simptoma te smanjuju učestalost egzacerbacija (1).

4.1.1. Kortikosteroidi

Inhalacijski kortikosteroidi (ICS) predstavljaju temelj liječenja astme. Primjeri lijekova iz ove skupine uključuju budesonid, beklometazon i flutikazon. Glavna uloga inhalacijskih kortikosteroida je smanjenje upale u dišnim putevima i smanjenje bronhalne hiperreaktivnosti.

ICS prolaze fosfolipidnu barijeru respiratornih stanica i vežu se na glukokortikoidne receptore (GR) preko kojih moduliraju transkripciju gena i suprimiraju ekspresiju medijatora upale poput citokina, kemokina i faktora rasta (24). Također smanjuju infiltraciju dišnog sustava upalnim stanicama, kao što su eozinofili, T-stanice i mastociti. Većina modernih ICS ima veliki afinitet za receptore, zadržavaju se u dišnom sustavu i brzo se metaboliziraju nakon apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta. Zbog toga su relativno sigurni i uzrokuju malo sistemnih nuspojava. Moguće nuspojave slične su onima kod oralnih kortikosteroida i ovise o dozi

primijenjenog ICS (24). Tako je npr. 1000 ug inhalacijskog flutikazona ekvivalentno dozi od 5 mg peroralnog prednizolona procijenjeno temeljem stupnja supresije nadbubrežne žlijezde (25). U liječenju astme, ICS se primjenjuju u niskim, srednjim i visokim dozama (tablica 1) te dovode do poboljšanja simptoma, poboljšanja plućne funkcije i smanjenja stope egzacerbacija (1). Studije također pokazuju važnu ulogu ICS u smanjenu smrtnosti od astme (26).

Tablica 1. Primjeri niskih, srednjih i visokih doza ICS; napravljeno prema GINA smjernicama (1)

Inhalacijski kortikosteroid	Niska doza (µg)	Srednja doza (µg)	Visoka doza (µg)
Beklometazon - dipropionat	200 – 500	> 500 – 1000	> 1000
Budezonid	200 – 400	> 400 – 800	> 800
Flutikazon - propionat	100 – 250	> 250 – 500	> 500
Mometazon - furoat	200 – 400		> 400

S druge strane, oralni kortikosteroidi (OCS) poput prednizona i prednizolona rezervirani su za bolesnike kod kojih drugi oblici terapije nisu donijeli poboljšanje ili se simptomi pogoršavaju usprkos terapiji održavanja visokim dozama (27). Iako se koristi najniža doza steroida koja dovodi do kontrole bolesti, ovakav oblik liječenja dugotrajno je povezan sa značajnim sistemnim nuspojavama (28).

4.1.2. Beta₂ - agonisti

Beta₂ - selektivni agonisti djeluju na β-adrenergične receptore koji se nalaze na stanicama glatkih mišića dišnog sustava (27). Vežanjem za receptore dolazi do stimulacije adenilat-ciklaze i povećanja unutarstanične razine cAMP-a što posljedično dovodi do opuštanja glatkih mišića i bronhodilatacije. U sklopu liječenja astme najbolje ih je primjenjivati inhalacijom jer se tako postiže najveći lokalni učinak na glatke mišiće dišnog sustava, s najmanje sistemnih nuspojava (27).

S obzirom na početak i duljinu djelovanja, beta₂ - agoniste dijelimo na kratko i dugo djelujuće. U kratkodjelujuće beta₂ - selektivne agoniste (SABA) spadaju salbutamol, terbutalin, albuterol i sl. Salbutamol ima početak djelovanja ispod 5 minuta, a trajanje terapijskog učinka između 3 i 6 sati (29). Prva je linija za akutno liječenje simptoma, ali se ne preporučuje kao monoterapija. Štoviše, prekomjerna upotreba SABA dovodi se u vezu s povećanim rizik od neželjenih ishoda poput teških egzacerbacija (30).

U dugodjelujuće beta₂ - agoniste (LABA) spadaju salmeterol i formoterol. Lijekovi ove skupine imaju duži početak djelovanja i trajanje učinka do 12 sati. Dobra topljivosti u mastima odgovorna je za njihovo dugo bronhodilatacijsko djelovanje (27). Dugodjelujući beta₂ - agonisti koriste se u kombinaciji s inhalacijskih kortikosteroidima kao terapija održavanja. Formoterol se razlikuje od klasičnih dugodjelujućih beta₂ - agonista jer ima brzi nastup djelovanja, usporediv sa salbutamolom, a uz to i djeluje dugo (31). Zbog toga se fiksne kombinacije formoterola i ICS koriste i u svrhu olakšavanja simptoma i kontrole bolesti (32).

4.1.3. Muskarinski antagonisti

Dominantni parasimpatički neurotransmiter u dišnom sustavu je acetilkolin (Ach). U patofiziologiji astme aktivnost parasimpatičkog neurona, a samim time i oslobađanje acetilkolina, je povećano (33). Naime, Ach se oslobađa iz eferentnih završetaka vagusa, ali i drugih neneuronskih stanica kao što su epitelne stanice dišnih putova. Nakon oslobađanja

veže se za muskarinske receptore na glatkim mišićnim stanicama. Postoji nekoliko vrsta muskarinskih receptora. M2 receptori djeluju kao autoreceptori i reguliraju otpuštanje acetilkolina, dok su M1 i M3 receptori odgovorni za bronhokonstrikciju i povećano izlučivanje sluzi. Glavna uloga muskarinskih antagonista je reverzibilna kompetitivna inhibicija učinaka acetilkolina, zbog čega se često nazivaju i „antikolinergicima“ (33).

Muskarinske antagoniste također dijelimo na kratko i dugodjelujuće. Predstavnik kratkodjelujućih muskarinskih antagonista (SAMA) je ipratropij bromid. Ipratropij je derivat atropina sa snažnim neselektivnim djelovanjem na muskarinske receptore. Zahvaljujući svojoj kemijskoj strukturi ima smanjenu sistemnu apsorpciju i ne prelazi krvno-moždanu barijeru, zbog čega uzrokuje relativno malo sistemnih nuspojava. Dolazi u obliku aerosola za inhalaciju i otopine za nebulizaciju (34). Ipratropij bromid se često primjenjuje kod bolesnika s KOPB-om. U terapiji astme se, zajedno sa SABA, koristi kod teških egzacerbacija (1).

Dugodjelujući muskarinski antagonisti (LAMA), poput tiotropija, mogu se koristiti u onih astma bolesnika koji ne postižu dobru kontrolu astme uz srednje doze ICS + LABA. LAMA također dovode do inhibicije muskarinskih receptora, s time da puno brže disociraju od M2 nego od M3 receptora (35). Produljenom inhibicijom M3 receptora dovode do produljene bronhodilatacije. LAMA, kao dodatak terapiji uz ICS - LABA, poboljšavaju funkciju pluća i kontrolu astme te smanjuju egzacerbacije. Mogu biti i dobra alternativa LABA kao dodatak ICS-u kod umjerenih oblika bolesti. Također su učinkoviti u svim fenotipovima i endotipovima astme (35).

4.1.4. Antagonisti leukotrienskih receptora

Leukotrieni su derivati arahidonske kiseline (36). Proizvode ih imunološke stanice poput neutrofila, mastocita, makrofaga i dendritičkih stanica. Te stanice eksprimiraju enzim 5-lipooksigenazu koji djeluje na arahidonsku kiselinu i dovodi do proizvodnje leukotriena. U patogenezi astme bitni su leukotrieni B₄ (LTB₄), C₄ (LTC₄) i D₄ (LTD₄). LTB₄ odgovoran je za

privlačenje granulocita, posebice neutrofila. S druge strane, LTC₄ i LTD₄ dovode do kontrakcije glatkih mišića dišnog sustava, povećanja vaskularne permeabilnosti i povećane sekrecije sluzi (36).

Antagonisti leukotrienskih receptora (LTRA) djeluju na dva načina: inhibiraju 5-lipooksigenazu s posljedičnim smanjenjem sinteze leukotriena i inhibiraju vezanje LTD₄ na receptore na ciljnim tkivima (27). U inhibitore 5-lipooksigenaze spada zileuton, dok u antagonistima LTD₄ receptora spadaju zafirlukast i montelukast. Od spomenutih lijekova najčešće se primjenjuje montelukast zbog toga što se može primjenjivati jednom dnevno, neovisno o obrocima i ne zahtjeva povremeno praćenje funkcije jetre (27).

LTRA su se pokazali posebno učinkoviti u aspirinskoj astmi, astmi kod pušača i starijih pacijenata te astmi povezanoj s pretilošću (37). Glavni patogenetski mehanizam aspirinske astme uključuje prekomjernu produkciju leukotriena i eozinofilnu aktivaciju (37). Naime, aspirin dovodi do inhibicije ciklooksigenaze i preusmjerenja metabolizma arahidonske kiseline od prostaglandinskog prema leukotrienskom putu (27). Upravo zbog toga LTRA dovode do olakšanja simptoma astme i simptoma gornjeg dišnog sustava.

4.1.5. Metilksantini

Teofilin je predstavnik metilksantina. Uporaba ovih lijekova u astmi, posebice u egzacerbacijama astme, više nije preporučena zbog slabe učinkovitosti i smanjenog sigurnosnog profila (1). Smanjenju uporabe teofilina pridonijela je i potreba za stalnim praćenjem razine lijeka u serumu zbog individualnih razlika u metabolizmu teofilina i čestih interakcija s drugim lijekovima (27).

Teofilin relaksira glatke mišiće i dovodi do bronhodilatacije (38). Može djelovati i kao diuretik te stimulans kardiovaskularnog i središnjeg živčanog sustava. Svoje učinke ostvaruje neselektivnom inhibicijom fosfodiesteraze čime dovodi do smanjenja upale. Također djeluje i

kao neselektivni antagonist adenozijskih receptora te na taj način inhibira bronhokonstrikciju (38).

4.1.6. Stabilizatori mastocita

Stabilizatori mastocita poput kromolin natrija i nedokromil natrija nekoć su bili često korišteni u liječenju astme, ali danas su ih u potpunosti istisnule druge skupine lijekova (27). Ovi lijekovi sami po sebi nemaju bronhodilatatorni učinak, već djeluju tako što inhibiraju degranulaciju mastocita. Na taj način sprečavaju bronhospazam kod bolesnika s astmom provociranom antigenima ili fizičkim naporom. Slabo se apsorbiraju u cirkulaciju i imaju nisku sistemnu toksičnost, ali nisu potentni ni djelotvorni kao ICS (27).

4.1.7. Biološka terapija

Najveći doprinos personaliziranom liječenju astme donijela je upotreba biološke terapije, točnije, monoklonalnih protutijela. Ova vrsta lijekova koristi se u liječenju teške astme, posebice astme s izraženim Th-2 upalnim odgovorom (39). Neki od primjera ovih lijekova su Omalizumab (anti-IgE), Mepolizumab i Reslizumab (anti-IL-5), Benralizumab (anti-IL-5R) i Dupilumab (anti-IL-4R). Primjena biološke terapije dovodi do smanjenja stope egzacerbacija, poboljšanja kontrole astme i plućne funkcije, ali i smanjenja štetne izloženost dugotrajnoj upotrebi oralnih kortikosteroida (39).

4.2. Stupnjeviti pristup liječenju astme

Liječenje astme temeljeno je na stupnjevitom pristupu, s inhalacijskim kortikosteroidima kao osnovom terapije i ostalim lijekovima koji se dodaju ovisno o težini bolesti (1). Liječenje astme može se promatrati kroz dva odvojena pristupa obzirom na to koja vrsta lijekova se koristi za brzo olakšanje tegoba. Tako se u prvom pristupu kao lijek za olakšanje tegoba koristi kombinacija ICS i LABA (formoterol) (tablica 2), dok se u drugom pristupu za olakšanje tegoba koristi SABA (tablica 3). Prema GINA smjernicama, prednost se daje prvom pristupu zbog

dokazano manjeg rizika od egzacerbacija. Pri korištenju drugog, alternativnog pristupa, potrebno je provjeriti da li je bolesnik adherentan s terapijom održavanja (1).

Tablica 2. ICS-formoterol kao temeljna terapija i lijek za brzo olakšanje tegoba; tablica napravljena prema GINA smjernicama (1)

	Korak 1	Korak 2	Korak 3	Korak 4	Korak 5
Terapija održavanja	Niska doza ICS-formoterol po potrebi	Niska doza ICS-formoterol po potrebi	Niska doza ICS-formoterol	Srednja doza ICS-formoterol	Visoke doze ICS-formoterol ICS/LABA/LAMA ± biološka terapija
Lijek za brzo olakšanje tegoba	Niska doza ICS i formoterola po potrebi				

Tablica 3. Alternativna temeljna terapija i lijek za brzo olakšanje tegoba; tablica napravljena prema GINA smjernicama (1)

	Korak 1	Korak 2	Korak 3	Korak 4	Korak 5
Terapija održavanja	Udah ICS za svaki udah SABA	Niska doza ICS	Niska doza ICS-LABA	Srednja / visoka doza ICS-LABA	Visoka doza ICS-LABA ICS/LABA/LAMA ± biološka terapija
Lijek za brzo olakšanje tegoba	SABA ili ICS-SABA				
Dodatna terapija		± LTRA	± LTRA	± LAMA ± LTRA	± LTRA ± azitromicin ± OCS

Stupnjeviti pristup liječenju astme sastoji se od ukupno 5 koraka (1). Prvom koraku liječenja pristupa se ako pacijenti imaju simptome manje od dva puta mjesečno i ako su bez rizika od egzacerbacija. ICS, kao osnova terapije, trebali bi se uvesti čim se potvrdi dijagnoza astme. Upravo zbog toga, u prvom koraku preferira se kombinaciju ICS i LABA, poput formoterola, prema potrebi (1). Dokazano je da upotreba ICS-formoterola dovodi do znatno manjeg rizika od egzacerbacija i ima bolji omjer rizika i koristi u usporedbi s monoterapijom SABA. Također, kombinacija ICS-formoterola u značajnoj mjeri smanjuje i broj posjeta hitnoj službi te hospitalizacija (40).

Međutim, prema smjernicama za liječenje astme Hrvatskoga pulmološkog društva, Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga torakalnog društva, kombinacija ICS-formoterola ne preporučuje se za početno liječenje astme (28). Razlog je taj što se prema sažetcima svojstava lijeka za kombinirane pripravke (ICS-LABA) upotreba ovih lijekova preporučuje tek ako se monoterapijom ICS nije uspjela postići kontrola bolesti. Zbog toga se u prvom stupnju preporučuje upotreba SABA po potrebi, uz preporuku da se uz svaki udah SABA uzme i dodatni udah ICS (28).

Ukoliko pacijenti imaju izražene simptome astme više od dva puta mjesečno, prelazi se na drugi korak (1). U drugom koraku također se preporučuje upotreba niskih doza ICS u kombinaciji s formoterolom za olakšanje simptoma ili pak prije tjelevožbe. Ovakav oblik terapije naziva se još i AIR (eng. *anti-inflammatory reliever*) (1). Kod ovakvog oblika terapije i temeljni lijek za održavanje i lijek za olakšanje tegoba nalaze se u istom inhaleru, što olakšava primjenu i poboljšava suradljivost pacijenata. Također, pacijenti mogu jednostavno prelaziti s nižih na viši stupanj terapije i obrnuto, koristeći AIR samostalno ili u kombinaciji s terapijom održavanja. Na taj način postiže se dugotrajna kontrola astme i pojednostavljuje samo liječenje (41). Kao alternativni pristup preporučuje se svakodnevno uzimanje niskih doza ICS sa SABA po potrebi (1).

Kod pacijenata s teškim i učestalim simptomima astme (4-5 dana u tjednu) i buđenjem zbog simptoma astme barem jedanput tjedno, preporučuje se prelazak na treći korak (1). Prije svakog prelaska na viši korak liječenja potrebno je provjeriti ispravnost korištenja inhalera, adherenciju i moguće okolišne utjecaje te potvrditi da su simptomi uistinu posljedica astme. U trećem koraku koriste se ICS u niskim dozama zajedno s formoterolom kao terapija održavanja i kao terapija za brzo olakšanje tegoba, tzv. MART (eng. *maintenance and reliever therapy*). Kao MART koriste se kombinacije budezonida i beklometazona s formoterolom (1). Najčešće se koristi kombinacija budezonida i formoterola u dozi 200/6 µg izmjerene doze (160/4,5 µg isporučene doze), jedna inhalacija jednom ili dva put dnevno. Preporučena ukupna maksimalna doza za budezonid-formoterol iznosi 12 inhalacija na dan (42). U ovom koraku, kao alternativna linija, mogu se koristiti niske doze ICS-LABA kao terapija održavanja uz SABA samostalno ili ICS-SABA po potrebi (1).

U slučajevima nekontrolirane astme, sa svakodnevnim simptomima, čestim noćnim buđenjima i oslabljenom plućnom funkcijom, prelazi se na četvrti korak. U ovom koraku povisuju se doze kortikosteroida do srednjih doza (1). Preporučuje se MART u uobičajenoj dozi, ali ovog puta dvije inhalacije dva puta dnevno uz jednu inhalaciju kada je to potrebno za olakšanje simptoma (42). Ukoliko MART nije dostupan, moguće je primijeniti srednje ili visoke doze ICS-LABA uz SABA po potrebi. Kao dodatna terapija može se razmatrati LAMA kao dodatak ICS-LABA (1).

Posljednji, peti korak, rezerviran je za tešku astmu. Radi se o posebnom entitetu pa sve pacijente s teškim simptomima koji se ne uspijevaju kontrolirati unatoč primijenjenim visokim dozama, dobroj adherenciji i pravilnoj tehnici inhaliranja, treba poslati na specijalistički pregled (1). U ovom slučaju prelazi se na visoke doze ICS-LABA ili pak na kombinaciju ICS/LABA/LAMA. U određenim slučajevima azitromicin se može razmatrati kao dodatna terapija. Kod pacijenata s nekontroliranim teškim simptomima i Th2-tipom astme, u obzir dolazi

i primjena biološke terapije. Kao posljednja linija terapije mogu se primijeniti i oralni kortikosteroidi čija se primjena pokušava izbjeći zbog brojnih sistemnih nuspojava (1).

5. NEFARMAKOLOŠKE METODE LIJEČENJA

Uz farmakološku terapiju postoje i brojne konzervativne mjere kojima se mogu ublažiti simptomi astme te smanjiti učestalost i težina napadaja.

Kao jedna od važnijih metoda ističe se prestanak pušenja. Gotovo polovica odraslih osoba oboljelih od astme aktivno puši ili su bivši pušači (9). Pušenje je povezano s lošijim kliničkim ishodima, češćim egzacerbacijama i lošijom kvalitetom života. Također, pušenje i kumulativna izloženost duhanskom dimu dovode do brzog pada plućne funkcije i mogućnosti razvoja trajne opstrukcije dišnih puteva. Pušači s astmom pokazuju i slabiji odgovor na inhalacijske kortikosteroide. Prestankom pušenja u kratkom roku dolazi do poboljšanja simptoma i znatnog poboljšanja plućne funkcije te FEV1 (43). Pušače koji boluju od astme trebalo bi redovito poticati na prestanak pušenja, pomoći im s planom prestanka i pružiti im dodatne edukativne materijale. Također, roditelje bi trebalo poticati da ne puše u zatvorenim prostorima i u blizini svoje djece (1). Pacijente treba poticati i da prestanu koristiti e-cigarete jer je dokazana povezanost između konzumacije tih proizvoda i razvoja respiratornih bolesti poput astme (44).

Pacijente s astmom potrebno je savjetovati i o važnosti izbjegavanja alergena. Često prijavljivani alergeni su alergeni u zatvorenom prostoru poput kućnih grinja, dlaka kućnih ljubimaca, žohara i plijesni (45) te vanjski alergeni poput peludi trava (46). Grinje kućne prašine česti su alergeni koje pronalazimo u posteljini, tepisima, plišanim igračkama i sl. (47). Preporučene su različite metode za uklanjanje kućnih grinja, ali učinkovitost tih mjera još uvijek nije u potpunosti dokazana. Među tim mjerama ističu se korištenje prikladnih materijala za presvlake jastuka i madraca, korištenje sustava za pročišćavanje zraka, korištenje akaricida i kontroliranje vlažnosti. Slično vrijedi i za alergene žohara, čije se smanjenje može postići

uporabom insekticida, korištenjem zamki te eliminacijom izvora hrane, vode i skloništa (47). Izloženost vanjskim alergenima poput peludi trava nemoguće je u potpunosti izbjeći, ali se kao neke od metoda preporučuju provođenje manje vremena na otvorenom, zatvaranje prozora i korištenje klima uređaja (46, 47).

Nadalje, pacijentima s astmom preporuča se i redovita tjelesna aktivnost. Tjelesna aktivnost kod osoba s umjerenom do teškom astmom pozitivno utječe na kontrolu simptoma i kvalitetu života bolesnika (48). Kao korisna metoda tjelovježbe preporučuju se aerobne vježbe koje dovode do poboljšanja kontrole astme i manje potrebe za lijekovima za brzo olakšanje tegoba (49). Međutim, procjenjuje se da 40 – 90 % oboljelih od astme pati od bronhokonstrikcije izazvane naporom (50). Radi se o prolaznom suženju dišnih putova za vrijeme fizičke aktivnosti. Bolesnici, zbog popratnih simptoma poput zaduhe, kašlja i stezanja u prsima, vrlo često izbjegavaju tjelesnu aktivnost. Stoga se takvim bolesnicima preporučuju vježbe zagrijavanja i zaštita od okolišnih faktora poput hladnoće, suhog zraka i alergena za vrijeme vježbanja. Simptomi se također mogu smanjiti uzimanjem SABA 5 – 20 min prije vježbanja (50).

Pravilna prehrana također igra bitnu ulogu u nefarmakološkom liječenju astme. Pretpostavlja se kako je za velik porast astme u posljednjem desetljeću kriv upravo zapadnjački način prehrane koji je siromašan vlaknima, a bogat zasićenim masnim kiselinama i proizvodima životinjskog podrijetla (51). Upravo zbog toga, pacijentima se preporučuje prehrana bogata voćem i povrćem. Prehrana bogata antioksidansima, posebice karotenoidima, dovodi do smanjenja upale te posljedičnog poboljšanja funkcije pluća i smanjenja rizika od egzacerbacija (51). Dodatak određenih vitamina, poput vitamina D, također dovodi do poboljšanja plućne funkcije (52).

Smanjenje tjelesne težine predstavlja još jednu važnu mjeru, budući da je poznato kako je kod pretilih pacijenata teže uspostaviti kontrolu astme. Ovi pacijenti češće doživljavaju

egzacerbacije i imaju slabiji odgovor na inhalacijske kortikosteroide. Gubitak težine, u određenoj mjeri i zbog poboljšanog odgovora na kortikosteroide, dovodi do poboljšanja plućne funkcije, ublažavanja simptoma i unapređenja kvalitete života (53).

6. PROCJENA ODGOVORA I PRILAGODBA TERAPIJE

Pacijente kod kojih je po prvi puta dijagnosticirana astma trebalo bi naručiti na pregled za 1 – 3 mjeseca nakon početka uzimanja terapije, a nakon toga na kontrolu svakih 3 mjeseca do godine dana. Na svakoj kontroli potrebno je provjeriti uspješnost kontrole astme, adherenciju i način korištenja inhalera (1).

S obzirom na odgovor pacijenata na pojedinu terapiju može se razmatrati prelazak na viši ili niži stupanj terapije. Ako se kontrola astme ne uspijeva postići kroz dulje vremensko razdoblje, potrebno je intenzitet terapije povećati za jedan ili dva koraka (54). Ovakav povećan intenzitet zatim se nastavlja kroz 3 – 6 mjeseci, nakon čega se procjenjuje uspješnost novog režima terapije. Drugi pristup povećanju intenziteta terapije odnosi se na kratkotrajni gubitak kontrole astme, kao što je početak respiratorne infekcije ili kratkotrajna sezonska izloženost alergenima (55). U takvim slučajevima povećanje intenziteta terapije prekida se za 3 – 10 dana nakon što se postigne zadovoljavajuća kontrola astme. Na poslijetku, kontrola astme može se korigirati i na dnevnoj bazi, gdje pacijenti sami prilagođavaju broj potrebnih doza ICS-formoterola s obzirom na jačinu simptoma (54).

S obzirom da je glavni cilj terapije astme održati dugoročnu kontrolu primjenom najmanje moguće količine lijekova, preporučuje se smanjenje intenziteta terapije ako astma ostane dobro kontrolirana kroz najmanje 3 mjeseca (56). Odluke o smanjenju intenziteta terapije trebaju biti individualizirane i prilagođene svakom pacijentu. Ako se intenzitet terapije smanji previše ili prebrzo, može doći do povećanja rizika od egzacerbacija (1). Kao razumna strategija za većinu pacijenata smatra se smanjenje doze kortikosteroida za oko 25 – 50 % svaka 3 mjeseca (16).

7. EDUKACIJA PACIJENATA

Edukacija pacijenata jedan je od ključnih elemenata za postizanje i održavanje dobre kontrole astme. Pacijente s astmom trebalo bi informirati o samoj bolesti, objasniti im važnost redovitog i pravilnog uzimanja terapije te važnost prepoznavanja i izbjegavanja okidača astme (28). Potrebno ih je educirati i pokazati im pravilnu inhalacijsku tehniku te način korištenja uređaja za mjerenje PEF-a. Također je važno da pacijent zna na vrijeme prepoznati pogoršanje astme i samostalno intenzivirati lijekove ili pak potražiti liječničku pomoć (28).

7.1. Ispravna primjena inhalera

Kako bi se uspostavila dugoročna kontrola astme i osiguralo da se dovoljna količina lijeka dostavlja u dišni sustav, potrebno je educirati pacijente o pravilnoj tehnici inhaliranja i redovito procjenjivati ispravnost tehnike. Procjenjuje se da čak 70 – 80 % bolesnika neispravno koristi inhaler (1). Ovaj postotak zabrinjava jer se neispravna tehnika inhaliranja dovodi u vezu s lošijom kontrolom astme i povećanom stopom egzacerbacija (57).

Prije svega, potrebno je izabrati pravilnu vrstu inhalera. Sam izbor inhalera važno je uskladiti s pacijentovim željama i preferencijama, pazeći pritom na cijenu i ekološku održivost (1). Na našem tržištu postoji nekoliko vrsta inhalera kao što su: atomizatori (nebulizatori), inhaleri izmjerenih, fiksni doza (pMDI, engl. *pressurized metered-dose inhalers*), inhaleri suhog praha (DPI, engl. *dry powder inhalers*) i inhaleri nježne maglice (SMI, engl. *soft mist inhalers*) (58). Atomizatori (nebulizatori) još se nazivaju i inhalatori. Radi se o uređajima koji omogućuju inhalaciju lijekova u aerosolu, a koriste se u hitnim slučajevima ili za liječenje djece i starijih pacijenata. Standardni pMDI, koji se kolokvijalno naziva pumpica, maleni je prenosivi uređaj. Sastoji od metalnog rezervoara s lijekom, plinovitog propelenta i ventila koji svaki puta isporučuje istu, točno izmjerenu količinu lijeka. Radi se o relativno jeftinim uređajima, ali glavni nedostatak im je potreba za koordinacijom udisaja i aktiviranja. DPI je uređaj pomoću kojeg se

inhalira praškasti lijek i kod njegovog korištenja nije potrebna koordinacija, zbog čega se često koriste kao alternativa pMDI-ju (58,59).

Najbolji način edukacije pacijenata za korištenje inhalera su verbalna uputstva uz fizičku demonstraciju (59). Potrebno je redovito provjeravati tehniku inhaliranja tako da zamolimo pacijenta da nam osobno pokaže kako koristi inhaler. Za ispravnu tehniku inhaliranja kod pMDI, kao najčešće prepisivanih uređaja, potrebno je prvo protresti uređaj i maknuti zaštitni poklopac (16). Nakon toga, pacijent mora duboko izdahnuti i staviti inhaler u usta. Glavu treba nagnuti blago unazad kako bi se smanjilo taloženje lijeka u orofarinksu. Istovremeno treba započeti duboki udah i pritisnuti spremnik, nastavljajući s udisajem. Na kraju, pacijent treba zadržati dah kroz 10-ak sekundi (16). Kod inhaliranja lijeka iz DPI uređaja nije potrebna koordinacija između potiska i udaha lijeka. Nakon pripreme doze lijeka, ključno je da bolesnik duboko izdahne, a lijek iz DPI-a treba inhalirati udahom koji je brz, dubok i jak (60). Nakon svake inhalacije lijeka potrebno je isprati usta i ždrijelo.

7.2. Osobni plan liječenja astme

Kako bi pacijenti aktivno sudjelovali u liječenju astme, potrebno je osigurati im osobni plan liječenja i educirati ih kako pratiti vlastite simptome te mjeriti vršni ekspiratorni protok (PEF) (1). Osobni plan liječenja astme (OPLA) zajednički sastavljaju liječnik i pacijent prema individualnim potrebama samog pacijenta. OPLA mora sadržavati popis simptoma i okidače pacijentove astme, najbolju osobnu vrijednost PEF-a i vrijednosti koje označavaju 80 % i 60 % PEF-a. U samom planu mora biti jasno navedeno kako prepoznati i odgovoriti na pogoršanje bolesti. Također treba biti navedeno koji su simptomi životno ugrožavajuće astme i svi potrebni kontakti kojima se bolesnik može obratiti u slučaju pogoršanja (28,61).

Uređaj za mjerenje PEF-a koristan je i jednostavan alat za procjenu stanja u dišnim putevima (28). Pacijent prilikom korištenja ovog uređaja mora stajati ili sjediti uspravno. Potrebno je duboko udahnuti, obujmiti usnik usnicama, a zatim, što je brže i snažnije moguće,

izdahnuti. Mjerenje je potrebno ponoviti 3 puta. Na osobnom uređaju za mjerenje PEF-a moguće je kursorima označiti 60 % i 80 % najbolje osobne vrijednosti kako bi se pacijenti mogli brzo orijentirati o mogućim pogoršanjima (28).

8. LIJEČENJE EGZACERBACIJA ASTME

Egzacerbacija astme je stanje karakterizirano akutnim i progresivnim pogoršanjem simptoma astme i plućne funkcije. Može se pojaviti u pacijenta koji već od prije boluju od astme ili, u određenom broju slučajeva, kao prva prezentacija bolesti (1). Pojava egzacerbacija astme povezana je s raznim rizičnim čimbenicima poput izloženosti alergenima i virusnim infekcijama, kao što su rinovirusi i influenza. Upravo zbog toga pojava egzacerbacija vrlo često ima sezonski karakter s izrazitim porastom na jesen, kada se djeca vraćaju u škole (62).

Težina i stupanj egzacerbacije procjenjuju se na temelju kliničkog pregleda. Pacijenti s blagim do umjerenim pogoršanjem astme relativno su dobrog općeg stanja, imaju blago povišenu respiratornu frekvenciju, puls 100 – 120/min, SpO₂ 90 – 95 %, ne koriste pomoćnu dišnu muskulaturu, a PEF im je veći od 50 % predviđene vrijednosti ili najboljeg osobnog rezultata (1). Ovakve bolesnike moguće je zbrinuti na razini primarne zdravstvene zaštite. Bolesnici s teškom egzacerbacijom su agitirani, ne mogu izgovarati pune rečenice, pri disanju koriste pomoćnu dišnu muskulaturu, frekvencija disanja ima je > 30/min, puls > 120/min, SpO₂ < 90 %, a PEF < 50 %. Najteže, životno ugrožavajuće pogoršanje prezentira se somnolencijom, smetenošću i tzv. „tihim plućima“. Takve bolesnike potrebno je uputiti na hitnu medicinsku pomoć (1).

Liječenje egzacerbacija astme temelji se na korekciji hipoksije, bronhodilataciji i smanjenju budućih recidiva. Pacijentima se ordinira SABA, najčešće salbutamol, u dozi od 4 udaha svakih 20 min kroz prvih sat vremena. SABA se primjenjuje pomoću pumpice ili nebulizatora, često uz dodatak ipratropij bromida za pojačanje bronhodilatacijskog učinka (59,60). Za korekciju hipoksije pacijentima se daje kisik na nosnu kanilu ili masku, dok se ne

postigne saturacija iznad 92 % (1,16). Pacijentima se ordiniraju i sistemni kortikosteroidi, najčešće prednizolon u dozi od 40 – 50 mg za odrasle tijekom 5 – 7 dana (1). U bolesnika s teškim egzacerbacijama i PEF manjim od 30 % predviđene vrijednosti, može se razmisliti i o primjeni magnezija. Intravenski magnezijev sulfat dovodi do brzog nastupa bronhodilatacije inhibicijom utoka kalcija u glatke mišićne stanice dišnog sustava (16,63).

Nakon otpusta pacijentima treba povisiti dozu ICS ili ih uvesti u terapiju, ukoliko se radi o prvoj prezentaciji bolesti. Nastavak liječenja kod kuće uključuje i SABA po potrebi te nastavak oralnih kortikosteroida kroz 5 – 7 dana. Pacijente je potrebno naručiti na ranu kontrolu za 2 – 7 dana (1).

9. NUSPOJAVE LIJEKOVA

9.1. Kortikosteroidi

Iako su kortikosteroidi vrlo učinkoviti u smanjenju upale i ublažavanju simptoma, njihova primjena povezana je s nizom nuspojava. Nuspojave inhalacijskih kortikosteroida možemo podijeliti na lokalne i sistemne. U lokalne nuspojave spadaju oralna kandidijaza, promuklost ili disfonija, grlobolja i kašalj. Nastanak ovih nuspojava povezan je s taloženjem aktivnog ICS u oralnoj šupljini, grkljanu i ždrijelu, a učestalost nuspojava može varirati ovisno o dozi i jakosti primijenjenog ICS, kao i o vrsti korištenog inhalera (64). Oralna kandidijaza jedna je od najčešćih nuspojava. ICS suprimiraju imunološki sustav i dovode do smanjenja IgA u slini, čime pospješuju rast *Candida Albicans* (65). Candida se jednostavno liječi klotrimazolom, a rizik za pojavu ove komplikacije može se smanjiti ispiranjem grla vodom i pljuvanjem nakon svake inhalacije (66).

Iako se većina ICS odloži u orofarinksu i proguta, te na taj način podvrgne prvom prolasku kroz jetru, dio ICS ipak uspije ući u krvotok nepromijenjen (66). Kronična primjena visokih doza ICS tako može utjecati na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda ili pak

imati negativne utjecaje na kosti, kožu, rast i imunitet. Egzogeni kortikosteroidi utječu na hipotalamus i hipofizu te dovode do negativne povratne sprege koja posljedično smanjuje otpuštanje kortizola iz nadbubrežnih žlijezda i uzrokuje atrofiju žlijezda. Ovakav utjecaj kortikosteroida postaje problematičan ako se egzogeni podražaj naglo ukloni (npr. ukidanje inhalatora). Nedostatak adekvatnog odgovor endogenih kortikosteroida tada može dovesti do adrenalne krize (67).

OCS dovode do puno izraženijih i češćih sistemnih nuspojava. Ako se kortikosteroidi upotrebljavaju kraće od 2 tjedna, ozbiljni štetni učinci nisu uobičajeni. Međutim, u određenom broju slučajeva pacijenti mogu razviti nesanicu, porast tjelesne težine, promjene raspoloženja i akutne peptičke ulkuse, čak i nakon primjene od svega nekoliko dana (66). Tijekom duljeg razdoblja izloženosti, OCS mogu negativno utjecati na kožu, oči, metabolizam, muskuloskeletalni, središnji živčani, imunološki i kardiovaskularni sustav. Primjena dulja od 2 tjedna tako može dovesti do nastanka ijtrogenog Cushingovog sindroma (66). Pacijenti imaju okruglo, naduto lice s crvenilom (tzv. *facies lunata*). Dolazi i do redistribucije masti s udova na trup i stražnji dio vrata, pojave finih dlačica i steroidnih akni na licu. S vremenom dolazi i do razvitka ozbiljnijih metaboličkih poremećaja kao što su povećanje tjelesne težine, gubitak mišićne mase, tanka koža sklona nastanku strija i lakom ozljeđivanju, hiperglikemija, šećerna bolest, osteoporoza i aseptična nekroza kuka (66). Općenito, pacijenti koji koriste OCS, trebali bi biti na prehrani bogatoj proteinima i kalijem (66). S obzirom da se osteoporoza razvija u velikom broju pacijenata na terapiji OCS, odmah nakon uvođenja u terapiju potrebno je procijeniti rizik od mogućih fraktura i u terapiju uvesti suplemente kalcija i vitamina D. Oralni fosfonati prva su linija za liječenje razvijene osteoporoze (68). Nadalje, kortikosteroidi mogu maskirati kliničke simptome nekih infekcija, poput bakterijskih i gljivičnih, zbog čega je ove pacijente potrebno dodatno nadzirati. U određenog broja pacijenata moguć je i razvoj psihičkih smetnji poput hipomanije i akutne psihoze, te oftalmoloških poremećaja kao što su stražnja subkapsularna katarakta i glaukom (66). Naposljetku, pacijente koji su na terapiji OCS

potrebno je redovito kontrolirati. To uključuje redovitu provjeru krvne slike, GUK i HbA1c te lipidograma, periodične oftalmološke preglede i denzitometriju. U djece i adolescenata, potrebno je pratiti i brzinu rasta, s obzirom da je kortikosteroidna terapija može usporiti (69).

9.2. Beta₂-agonisti

Beta₂-agonisti mogu dospjeti u sistemnu cirkulaciju direktnom apsorpcijom preko plućnih i bronhalnih arterija ili pak apsorpcijom iz gastrointestinalnog trakta nakon gutanja (70). Jednom kad su dospjeli u sistemnu cirkulaciju, beta₂-agonisti dovode do stimulacije β-receptor u drugim tkivima i posljedično do pojave neželjenih reakcija. Ovi učinci su predvidivi i ovise o dozi lijeka koja je dospjela u cirkulaciju. Tako stimulacijom receptora u srčanom mišiću beta₂-agonisti dovode do pozitivnog kronotropnog (povećanje srčane frekvencije) i pozitivnog inotropnog (povećanje snage srčane kontrakcije) djelovanja. To može dovesti do osjećaja palpitacija (70). U određenom broju slučajeva beta₂-agonisti mogu dovesti i do pojave srčanih aritmija, poput paroksizmalne fibrilacije atrija i supraventrikularne tahikardije (71,72). Nadalje, aktivacijom receptora na skeletnim mišićima dovode do nastanka finog tremora ruku. Djelovanjem na krvne žile dolazi do sistemske periferne vazodilatacije i mogućeg pada krvnog tlaka te glavobolja. Osim toga, beta₂-agonisti mogu imati i neželjene metaboličke učinke, poput hipokalemije i hiperglikemije (70). Stimulacija β-receptora povećava aktivnost Na⁺/K⁺-ATPaze i na taj način potiče ulazak kalija u stanice. Smanjenje koncentracije kalija dodatno je potaknuto primjenom kortikosteroida i diuretika (73).

9.3. Muskarinski antagonisti

Muskarinski receptori nisu prisutni samo u plućima, već i u drugim tkivima poput srca, gastrointestinalnog i urinarnog trakta. Muskarinski antagonisti, s druge strane, nisu selektivni pa svojim vezanjem za muskarinske receptore u drugim tkivima dovode do neželjenih nuspojava. Neke od najčešće primijećenih nuspojava su suhoća usne šupljine, konstipacija i urinarna retencija (74). Kod pacijenata s benignom hiperplazijom prostate potrebno je uvoditi

ove lijekove postepeno i s oprezom, zbog povećanog rizika za nastanak urinarne retencije (75). Također, muskarinski antagonisti mogu imati neželjene učine na kardiovaskularni sustav, na način da smanjuju utjecaj parasimpatikusa i dovode do povećanja srčane frekvencije te nastanka palpitacija (76).

9.4. Antagonisti leukotriena

Antagonisti leukotriena mogu dovesti do povremenih, blagih nuspojava kao što su glavobolja, gastrointestinalni poremećaji, umor, faringitis, infekcije gornjih dišnih puteva i kožni osipi (77). Jedan od najvažniji predstavnika LTRA, montelukast, povezuje se sa značajnim neuropsihijatrijskim nuspojavama. Naime, pacijenti koji koriste montelukast puno češće razvijaju poremećaje poput generaliziranog anksioznog poremećaja, depresije i poremećaja spavanja, kao što je nesanica (78). Također, pacijenti mogu razviti noćne more, agresivnost, halucinacije, hiperaktivnost i poremećaje ličnosti. Montelukast svoje neželjene učinke postiže ometanjem sustava detoksikacije glutaciona u mozgu. Također može poremetiti i regulaciju različitih neurotransmitera, posebice onih uključenih u regulaciju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Djeca puno češće razvijaju neželjene nuspojave, a smatra se kako je glavni razlog tome nezrelost dječjeg mozga i samim time veća osjetljivost na različite podražaje, poput oksidativnog stresa (79). Međutim, montelukast može imati i protektivan učinak na neurološki sustav te je opisan smanjen rizika za razvoj demencije (80). Prije propisivanja montelukasta potrebno je utvrditi boluje li pacijent od mentalni poremećaja ili poremećaja spavanja te naručiti pacijente na redovite kontrole nakon započinjanja terapije.

10. ZAKLJUČAK

Glavni ciljevi liječenja astme uključuju postizanje dobre kontrole simptoma, smanjenje rizika od budućih egzacerbacija i poboljšanje plućne funkcije uz minimaliziranje negativnih učinaka terapije. Liječenje astme zahtjeva individualizirani pristup koji kombinira farmakološke i nefarmakološke metode. Stupnjeviti pristup liječenju omogućuje prilagodbu terapije ovisno o

težini i karakteristikama same bolesti. S druge strane, kontinuirana edukacija pacijenata, redovita procjena kontrole bolesti i prilagodba terapije ključni su za dugoročnu kontrolu astme. Aktivno uključivanje pacijenata u proces liječenja, što uključuje sudjelovanje u donošenju odluka, poticanje na samokontrolu astme te uzimanje u obzir njihovih osobnih želja i preferencija, od iznimnog je značaja.

11. ZAHVALE

Prije svega, veliko hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Gordani Pavliši na podršci, stručnim savjetima i vođenju kroz cijeli proces izrade ovog rada.

Hvala mojim roditeljima, Nevenki i Ivanu, koji su uvijek bili moja najveća podrška i oslonac.

Hvala Rendulićima koji su mi pružili toplinu doma i osjećaj pripadnosti tijekom ovih 6 godina.

Hvala Nikoli što je uvijek vjerovao u mene.

Također, hvala mojim prijateljicama i kolegicama s fakulteta za svaki osmijeh, savjet i riječ ohrabrenja.

12. POPIS LITERATURE

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [internet]. 2023. [ažurirano srpanj 2023.; pristupljeno 10.5.2024.]. Dostupno na: www.ginasthma.org.
2. Venditto L, Morano S, Ferrante G, Piazza M, Tenero L, Piacentini G, i sur. The Evolution of Scientific Knowledge in Childhood Asthma over Time: A Surprising History. *Children*. 2024 Feb 18;11(2):262. doi: 10.3390/children11020262
3. Papi A, Blasi F, Canonica GW, Morandi L, Richeldi L, Rossi A. Treatment strategies for asthma: reshaping the concept of asthma management. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020 Dec;16(1):75. doi: 10.1186/s13223-020-00472-8
4. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019 Jun 18;7:246. doi: 10.3389/fped.2019.00246
5. Popović Grle S. Epidemiologija i značenje astme. *Medicus [Internet]*. 2013 [pristupljeno 10.5.2024.];22(1_Astma):7-12. Dostupno na:<https://hrcak.srce.hr/106470>.
6. Mortimer K, Lesosky M, García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, i sur. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J*. 2022 Sep 15;60(3):2102865. doi: 10.1183/13993003.02865-2021
7. Fuhlbrigge AL, Jackson B, Wright RJ. Gender and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2002 Nov;22(4):753–89. doi: 10.1016/S0889-8561(02)00022-X
8. Ober C, Yao T. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev*. 2011 Jul;242(1):10–30. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x
9. Thomson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette Smoking and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Nov;10(11):2783–97. doi: 10.1016/j.jaip.2022.04.034
10. Miyake K, Kushima M, Shinohara R, Horiuchi S, Otawa S, Akiyama Y, i sur. Maternal smoking status before and during pregnancy and bronchial asthma at 3 years of age: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2023 Feb 24;13(1):3234. doi: 10.1038/s41598-023-30304-9

11. Matsui EC. Environmental exposures and asthma morbidity in children living in urban neighborhoods. *Allergy*. 2014 May;69(5):553–8. doi: 10.1111/all.12361
12. Chatkin J, Correa L, Santos U. External Environmental Pollution as a Risk Factor for Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Feb;62(1):72–89. doi: 10.1007/s12016-020-08830-5
13. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol*. 2020 Feb;42(1):61–74. doi: 10.1007/s00281-020-00781-5
14. Mohan A, Grace J, Wang BR, Lugogo N. The Effects of Obesity in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019 Oct;19(10):49. doi: 10.1007/s11882-019-0877-z
15. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev*. 2020 Nov;36:118–27. doi: 10.1016/j.prrv.2019.08.002
16. Reid PT, Innes JA. Respiratory medicine. U: Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, ur. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23. izd. Edinburgh: Elsevier; 2018. Str. 567-573.
17. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021 Mar;184(6):1469–85. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.016
18. Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamäki J, Tuomisto LE, Andersén H, Piirilä P, i sur. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. *BMC Pulm Med*. 2020 Jan 10;20(1):9. doi: 10.1186/s12890-019-1040-2
19. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Apr;56(2):219–33. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1
20. Wu TD, Brigham EP, McCormack MC. Asthma in the Primary Care Setting. *Med Clin North Am*. 2019 May;103(3):435–52. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.004
21. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, i sur. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):59–65. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.008

22. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999 Oct;14(4):902. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x
23. Lange-Vaidya N, Harter T. Initiating asthma therapy and monitoring in adolescents and adults [ažurirano 4.12.2023.; pristupljeno 14.5.2024]. U: Bochner BS, Dixon AE, Dieffenbach P, ur. UpToDate [internet]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/initiating-asthma-therapy-and-monitoring-in-adolescents-and-adults?csi=5d605c1f-3168-48ff-82dc-376b6842adcc&source=contentShare>.
24. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. U: Page CP, Barnes PJ, ur. *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD* [internet]. Cham: Springer; 2016 [pristupljeno 16. 6. 2024.]. Str. 171–96. Dostupno na: http://link.springer.com/10.1007/164_2016_98
25. Maijers I, Keams N, Harper J, Weatherall M, Beasley R. Oral steroid-sparing effect of high-dose inhaled corticosteroids in asthma. *Eur Respir J.* 2020 Jan 2;55(1):1901147. doi: 10.1183/13993003.01147-2019
26. O'Byrne P, Fabbri LM, Pavord ID, Papi A, Petruzzelli S, Lange P. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J.* 2019 Jul;54(1):1900491. doi: 10.1183/13993003.00491-2019
27. Galanter JM, Boushey HA. Lijekovi za liječenje astme. U: Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija - udžbenik*. 14. izd. Trkulja V, Šalković-Petrišić M, Klarica M, Župan G, Pilipović K, ur. Zagreb: Medicinska naklada, 2020. Str. 346-367.
28. Popović-Grle S, Vrbica Ž, Gomerčić Palčić M, Bulat Kardum Lj, Škrinjarić Cincar S, Lampalo M, i sur. Smjernice za liječenje astme Hrvatskoga pulmološkog društva, Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga torakalnog društva. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2023 [pristupljeno 12.06.2024.];145(5-6):161-183. <https://doi.org/10.26800/LV-145-5-6-1>
29. Hsu E, Bajaj T. *Beta2-Agonists* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 17.5.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542249/>
30. Quint JK, Arnetorp S, Kocks JWH, Kupczyk M, Nuevo J, Plaza V, i sur. Short-Acting Beta-2-Agonist Exposure and Severe Asthma Exacerbations: SABINA Findings From Europe and North America. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Sep;10(9):2297-2309.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.047

31. Lötvall J, Ankerst J. Long duration of airway but not systemic effects of inhaled formoterol in asthmatic patients. *Respir Med*. 2008 Mar;102(3):449-56. doi: 10.1016/j.rmed.2007.10.003
32. Cusack RP, Satia I, O'Byrne PM. Asthma maintenance and reliever therapy: Should this be the standard of care? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Aug;125(2):150-155. doi: 10.1016/j.anai.2020.04.009
33. Gosens R, Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. *Eur Respir J*. 2018 Oct;52(4):1701247. doi: 10.1183/13993003.01247-2017
34. Patel P, Saab H, Aboeed A. Ipratropium [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 21.5.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544261/>
35. Muiser S, Gosens R, Van Den Berge M, Kerstjens HAM. Understanding the role of long-acting muscarinic antagonists in asthma treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 Apr;128(4):352–60. doi: 10.1016/j.anai.2021.12.020
36. Sasaki F, Yokomizo T. The leukotriene receptors as therapeutic targets of inflammatory diseases. *Int Immunol*. 2019 Aug 23;31(9):607–15. doi: 10.1093/intimm/dxz044
37. Trinh HKT, Lee SH, Cao TBT, Park HS. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Expert Rev Respir Med*. 2019 Dec 2;13(12):1169–78. doi: 10.1080/17476348.2019.1670640
38. Jilani TN, Preuss CV, Sharma S. Theophylline [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 22.5.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519024/>
39. Nolasco S, Crimi C, Campisi R. Personalized Medicine in Asthma: Current Approach and Future Perspectives. *J Pers Med*. 2023 Sep 30;13(10):1459. doi: 10.3390/jpm13101459
40. Krings JG, Beasley R. The Role of ICS-Containing Rescue Therapy Versus SABA Alone in Asthma Management Today. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Apr;12(4):870–9. doi: 10.1016/j.jaip.2024.01.011
41. Lipworth B, Chan R, Kuo CR. Anti-inflammatory reliever therapy for asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Jan;124(1):13–5. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.002

42. Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, Krishnan JA, Cloutier MM. A Practical Guide to Implementing SMART in Asthma Management. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Jan;10(1):S31–8. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.011
43. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, i sur. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jul 15;174(2):127-33. doi: 10.1164/rccm.200510-1589OC
44. Bhatta DN, Glantz SA. Association of E-Cigarette Use With Respiratory Disease Among Adults: A Longitudinal Analysis. *Am J Prev Med.* 2020 Feb;58(2):182–90. doi: 10.1016/j.amepre.2019.07.028
45. Hulin M, Simoni M, Viegi G, Annesi-Maesano I. Respiratory health and indoor air pollutants based on quantitative exposure assessments. *Eur Respir J.* 2012 Oct;40(4):1033-45. doi: 10.1183/09031936.00159011
46. Burge HA, Rogers CA. Outdoor allergens. *Environ Health Perspect.* 2000 Aug;108 Suppl 4(Suppl 4):653-9. doi: 10.1289/ehp.00108s4653
47. Pham DL, Le KM, Truong DDK, Le HTT, Trinh THK. Environmental allergen reduction in asthma management: an overview. *Front Allergy.* 2023 Oct 6;4:1229238. doi: 10.3389/falgy.2023.1229238
48. McLoughlin RF, Clark VL, Urroz PD, Gibson PG, McDonald VM. Increasing physical activity in severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2022 Dec;60(6):2200546. doi: 10.1183/13993003.00546-2022
49. Evaristo KB, Mendes FAR, Saccomani MG, Cukier A, Carvalho-Pinto RM, Rodrigues MR, i sur. Effects of Aerobic Training Versus Breathing Exercises on Asthma Control: A Randomized Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Oct;8(9):2989-2996.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.042
50. Gerow M, Bruner PJ. Exercise-Induced Asthma [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 25.5.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557554/>
51. Wood LG, Garg ML, Smart JM, Scott HA, Barker D, Gibson PG. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012 Sep;96(3):534–43. doi: 10.3945/ajcn.111.032623

52. Liu J, Dong YQ, Yin J, Yao J, Shen J, Sheng GJ, i sur. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respir Res.* 2019 Dec;20(1):161. doi: 10.1186/s12931-019-1072-4
53. Bantulà M, Tubita V, Roca-Ferrer J, Mullol J, Valero A, Bobolea I, i sur. Weight Loss and Vitamin D Improve Hyporesponsiveness to Corticosteroids in Obese Asthma. *J Investig Allergy Clin Immunol.* 2023 Dec 11;33(6):464–73. doi: 10.18176/jiaci.0861
54. Thomas A, Lemanske RF, Jackson DJ. Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Nov;128(5):915–24. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.014
55. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol.* 2002 Feb;2(2):132-8. doi: 10.1038/nri725
56. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Nov;120(5 Suppl):S94-138. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.043
57. Price DB, Román-Rodríguez M, McQueen RB, Bosnic-Anticevich S, Carter V, Gruffydd-Jones K, i sur. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Jul;5(4):1071-1081.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.004
58. Tudorić N. Inhalacijski lijekovi u opstruktivnim plućnim bolestima – možemo li postići više?. *Medicus [Internet].* 2021 [pristupljeno 30.05.2024.];30(2 Astma i KOPB):207-213. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/264155>.
59. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag.* 2019 Mar;Volume 15:461–72. doi: 10.2147/TCRM.S160365
60. Vukić Dugac A. Pravilna uporaba inhalera – put kontroli astme. *Medicus [Internet].* 2013 [pristupljeno 12.06.2024.];22(1_Astma):25-31. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/106481>
61. Rank MA, Volcheck GW, Li JTC, Patel AM, Lim KG. Formulating an Effective and Efficient Written Asthma Action Plan. *Mayo Clin Proc.* 2008 Nov;83(11):1263–70. doi: 10.4065/83.11.1263

62. Menzies-Gow A, Busse WW, Castro M, Jackson DJ. Prevention and Treatment of Asthma Exacerbations in Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jul;9(7):2578–86. doi: 10.1016/j.jaip.2021.05.016
63. Hasegawa K, Craig SS, Teach SJ, Camargo CA. Management of Asthma Exacerbations in the Emergency Department. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jul;9(7):2599–610. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.037
64. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy.* 2006 May;61(5):518-26. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01090.x
65. Gani F, Caminati M, Bellavia F, Baroso A, Faccioni P, Pancera P, i sur. Oral health in asthmatic patients: a review: Asthma and its therapy may impact on oral health. *Clin Mol Allergy.* 2020 Dec;18(1):22. doi: 10.1186/s12948-020-00137-2
66. Chrousos GP. Hormoni kore nadbubrežne žlijezde i njihovi antagonisti. U: Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija.* 14. izd. Trkulja V, Šalković-Petrišić M, Klarica M, Boban Blagačić A, ur. Zagreb: Medicinska naklada, 2020. Str. 703-720.
67. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Systemic Effects of Inhaled Corticosteroids: An Overview. *Open Respir Med J.* 2014 Dec 31;8(1):59–65. doi: 10.2174/1874306401408010059
68. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018 Jul;61(1):7–16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2
69. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care.* 2018 Jun;63(6):655–70. doi: 10.4187/respcare.06314
70. Abramson MJ, Walters J, Walters EH. Adverse Effects of β -Agonists: Are They Clinically Relevant? *Am J Respir Med.* 2003 Aug;2(4):287–97. doi: 10.1007/BF03256657
71. Funakoshi H, Momo K, Okazaki K, Ebato T, Yamamoto S, Uno T, i sur. β_2 -adrenoceptor agonist inhalation induced paroxysmal atrial fibrillation and tachycardia in a patient with severe bronchial asthma. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Aug;87(8):3375–7. doi: 10.1111/bcp.14741
72. Woodward S, Mundorff M, Weng C, Gamboa DG, Johnson MD. Incidence of supraventricular tachycardia after inhaled short-acting beta agonist treatment in children. *J Asthma.* 2021 Apr 3;58(4):471–80. doi: 10.1080/02770903.2019.1709867

73. Sears MR. Adverse effects of β -agonists. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Dec;110(6):S322–8. doi: 10.1067/mai.2002.129966
74. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015 Jul 4;8(4):479–501. doi: 10.1586/17512433.2015.1058154
75. Afonso ASM, Verhamme KMC, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM, Brusselle GGO. Inhaled anticholinergic drugs and risk of acute urinary retention. *BJU Int*. 2011 Apr;107(8):1265–72. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09600.x
76. Akhtar A, Abbas SA, Zaidi SHM, Sohail A, Alam MI, Raza L. The Acute Effects of the Use of Salbutamol and Ipratropium on the Heart Rates of Patients With Obstructive Airway Disease. *Cureus*. 2023 Oct 3;15(10):e46409. doi: 10.7759/cureus.46409
77. Erdem SB, Nacaroglu HT, Unsal Karkiner CS, Gunay I, Can D. Side Effects of Leukotriene Receptor Antagonists in Asthmatic Children. *Iran J Pediatr*. 2015 Oct;25(5):e3313. doi: 10.5812/ijp.3313
78. Paljarvi T, Forton J, Luciano S, Herttua K, Fazel S. Analysis of Neuropsychiatric Diagnoses After Montelukast Initiation. *JAMA Netw Open*. 2022 May 24;5(5):e2213643. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13643
79. Marques CF, Marques MM, Justino GC. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects - new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life Sci*. 2022 Dec;310:121056. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121056
80. Ishikura Y, Maeda-Minami A, Hosokawa M, Onoda A, Kawano Y, Ihara T, et al. Leukotriene Receptor Antagonist Use and Dementia Risk in Patients With Asthma: A Retrospective Cohort Study. *In Vivo*. 2021;35(6):3297–303. doi: 10.21873/invivo.12625

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 18.04.1999. godine u Zaboku. Pohađala sam Osnovnu školu Đurmanec koju sam završila 2014. godine. Nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja upisala sam opću gimnaziju u Srednjoj školi Krapina. 2018. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.