

# Komorbiditet u teškoj astmi

---

Vrčić, Vitorio

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:629271>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Vitorio Vrčić**

**Komorbiditet u teškoj astmi**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Sanje Popović-Grle i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## **POPIS KRATICA:**

**ABPA** – alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (Allergic bronchopulmonary aspergillosis)

**ACQ** – upitnik o kontroli astme (Asthma Control Questionnaire)

**ACO** – kliničko stanje preklapanja astme i KOPB (Asthma-COPD overlapping)

**ACT** – test kontrole astme (Asthma Control Test)

**AERD** – aspirinom pogoršana respiratorna bolest (Aspirin exacerbated respiratory disease)

**ATS** - Američko torakalno društvo (American Thoracic Society)

**CPAP** – kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (Continuous positive airway pressure)

**CRS** – kronični rinosinuzitis (Chronic rhinosinusitis)

**DB** – disfunkcionalno disanje (Dysfunctional breathing)

**EGPA** - eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (Eosinophilic granulomatous with polyangiitis)

**EILO** – laringealna opstrukcija izazvana naporom (Exercise-induced laryngeal obstruction)

**ERS** - Europsko respiratorno društvo (European Respiratory Society)

**GERD** – bolest gastroezofagealnog refluksa (Gastroesophageal reflux disease)

**GINA** – Globalna inicijativa za astmu (Global Initiative for asthma)

**ICS** – inhalacijski kortikosteroidi

**ILC2** – prirodne limfoidne stanice tipa II (Type 2 Innate lymphoid cells)

**KOPB** - kronična opstruktivna bolest pluća (Chronic obstructive pulmonary disease - COPD)

**LABA** – dugodjelujući beta<sub>2</sub> agonisti (Long acting beta<sub>2</sub>-agonists)

**LM/LTRA** – leukotrienski modifikator/antagonist leukotrienskih receptora (Leukotriene modifier/  
Leukotriene receptor antagonist)

**NAEPP** – Nacionalni program za edukaciju i prevenciju astme (National Asthma Education and  
Prevention Program)

**NERD** – nesteroidnim protuupalnim lijekovima pogoršana respiratorna bolest (Non steroid anti-  
inflammatory drugs exacerbated respiratory disease)

**NSAR** – nesteroidni antireumatici (Non steroidal anti-inflammatory drugs - NSAID)

**OSA** – opstruktivna apneja u spavanju (Obstructive sleep apnoea)

**PGA** – paucigranulocitna astma (paucigranulocytic asthma)

**SABA** – kratkodjelujući beta agonisti (Short acting beta-agonists)

**SARP** – Program izučavanja teške astme (The Severe asthma research program)

**TH2LOA** - TH2 stanična astma s kasnim početkom (T helper2 Late-onset asthma)

**TNF** – tumor nekrotizirajući faktor (Tumor necrosis factor)

**VCD** – disfunkcija glasnica (Vocal cord dysfunction)

**WHO** – Svjetska zdravstvena organizacija (World Health Organization)

# SADRŽAJ

## SAŽETAK / SUMMARY

### 1. Astma

1.1. Epidemiologija .....	1
1.2. Etiologija .....	2
1.3. Stupnjevanje .....	3

### 2. Teška astma

2.1. Definicija / klasificiranje .....	5
2.2. Fenotipiziranje .....	7
2.2.1. Faktori rizika .....	8
2.2.2. Genetika .....	9
2.2.3. Upala i imunologija .....	10
2.3. Dijagnoza/ diferencijalna dijagnoza .....	11
2.4. <b>Komorbiditeti</b> .....	15
2.4.1. Alergijski rhinitis .....	17
2.4.2. Kronični rinosinusitis i nosni polipi .....	18
2.4.3. Kronična opstruktivna plućna bolest.....	19
2.4.4. Disfunkcija glasnica .....	20
2.4.5. Disfunkcionalno disanje .....	21
2.4.6. Pretilost .....	21
2.4.7. Opstruktivna apneja u spavanju .....	22
2.4.8. Bolest gastroezofagealnog refluksa .....	23
2.4.9. Anksioznost i depresija .....	24
2.4.10. Bronhiektazije .....	24
2.4.11. Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza/SAFS .....	25
2.4.12. Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (Churg-Strauss) ...	26
2.5. Liječenje .....	27

3. Zaključak .....	30
--------------------	----

4. Zahvale .....	31
------------------	----

5. Literatura .....	32
---------------------	----

6. Životopis .....	40
--------------------	----

# SAŽETAK

## KOMORBIDITET U TEŠKOJ ASTMI

Vitorio Vrčić

Iako predstavljaju mali postatak u bolesnika s astmom, oni s teškom astmom koriste značajne zdravstvene troškove i predstavljaju javnozdravstveni problem. Stoga je u ovoj skupini bolesnika postizanje bolje kontrole astme od ključne važnosti. Kontrola astme poboljšava se sustavnom procjenom bolesnika s mogućom teškom astmom i utvrđivanjem uzroka simptoma, uključujući komorbiditete. Komorbiditeti su česti u teškoj astmi, imaju značajan utjecaj na prognozu, a sve su važniji i u prepoznavanju fenotipova astme, koji pomažu u određivanju prikladnijih algoritama za procjenu, liječenje i praćenje ove bolesti.

Najčešći komorbiditeti u teškoj astmi su alergijski rinitis, kronični rinosinuitis, nosni polipi, disfunkcionalno disanje, disfunkcija glasnica, pretilost, opstruktivna apneja u spavanju, bolest gastroezofagealnog refluksa, bronhiektazije, kronična opstruktivna plućna bolest, anksioznost i depresija.

Dijagnoza i liječenje teške astme provode se prema GINA smjernicama, u kojima su identifikacija i liječenje komorbiditeta postali integralni dio tretmana astme, a posebice u onim najtežim oblicima bolesti.

**Ključne riječi:** teška astma, fenotipizacija, komorbiditet, liječenje

# **SUMMARY**

## **COMORBIDITY IN SEVERE ASTHMA**

Vitorio Vrčić

Patients with severe asthma represent a minority of the total asthma population, but carry a significant healthcare costs and represent a public health problem. Achieving better asthma control in this group of patients is therefore of key importance. Assessment of patients with possible severe asthma to identify triggers of asthma symptoms, including co-morbidities, improves asthma control. Comorbidities are common in severe asthma and they have a significant impact on prognosis. They are also increasingly recognized as important determinants of asthma phenotypes and characterization of such phenotypes help to establish more appropriate algorithms for assessment, treatment and follow-up of this disease.

Most common co-morbidities in severe asthma are allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, dysfunctional breathing, vocal cord dysfunction, obesity, obstructive sleep apnoea, gastroesophageal reflux disease, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease, anxiety and depression.

Diagnosis and treatment is recommended by GINA guidelines on management of severe asthma. Identification and treatment of comorbidities is now recognized as an integral part of core management of asthma, particularly in the more severe forms of the disease.

**Key words:** severe asthma, phenotyping, comorbidity, therapy

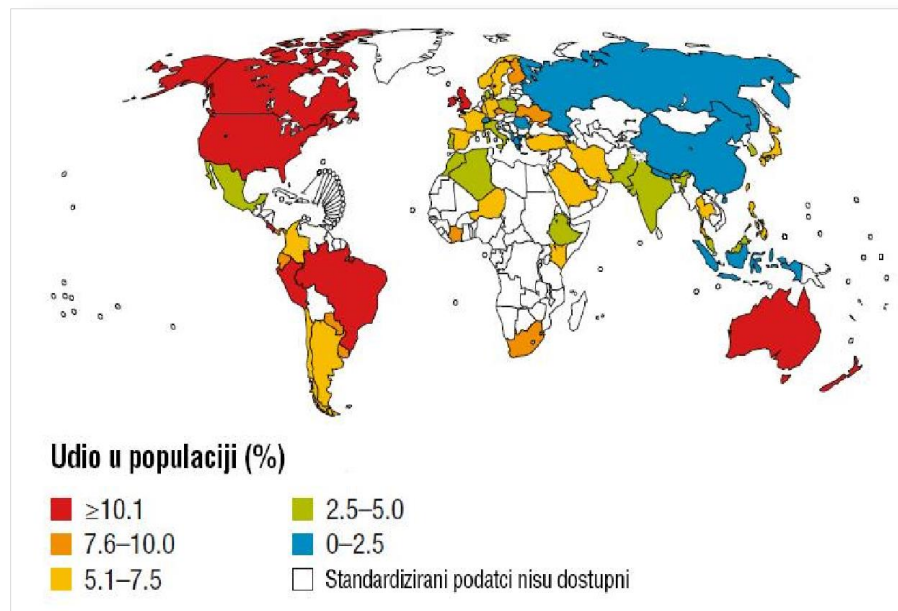
# 1. ASTMA

Astma je kronična upalna bolest donjih dišnih puteva komplicirane etiologije od koje boluje oko 235 milijuna ljudi što je oko 3% svjetske populacije (WHO) (1). U fazama izloženosti etiološkim čimbenicima dolazi do stezanja mišića malih dišnih puteva i pojačanog izlučivanja sluzi što uzrokuje otežani protok zraka s posljedičnim gušenjem i drugim simptomima bolesti. Najčešće nastaje utjecajem različitih alergena, a i drugih nealergijskih čimbenika. Reakcija na njih, simptomi odnosno izraženost bolesti je individualna, i ovisi o genetskim utjecajima, komorbiditetima i čimbenicima načina života (poput stresa ili fizičkih aktivnosti). Individualna manifestacija bolesti zahtjeva individualni pristup liječenju, koji je definiran simptomima, objektivnim nalazima bolesti i prepoznavanjem dosegnute razine kontrole bolesti.

## 1.2. Epidemiologija

Astma kao jedna od najznačajnijih kroničnih bolesti i veliki teret za zdravstveni sustav i ekonomiju predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Postoje znatne razlike u statističkim podacima o učestalosti astme u pojedinim populacijama, a koje se dovode u vezu s genetskim, zemljopisnim i drugim uvjetima života. Najopsežnija studija o prevalenciji je International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) prema kojoj je najviša prevalencija zabilježena u razvijenim zemljama (Sjevernoj Americi i Australiji), a najniža na području Euroazije i Indonezije (slika 1) (2). Prema istraživanju Bernsteina i Levyja astma je u porastu u zemljama u razvoju (3) što se može povezati s približavanjem zapadnjačkom načinu života. Slični su trendovi nađeni kad su uspoređivana urbana i ruralna okruženja istih zemalja. Hrvatska se temeljem rezultata studije ISAAC provedene u nekoliko županija svrstava u zemlju s nižom do srednje visokom prevalencijom astme (od 5 do 8%) u dobi od 14 godina (4) .





**Slika 1. Prevalencija astme u svijetu**

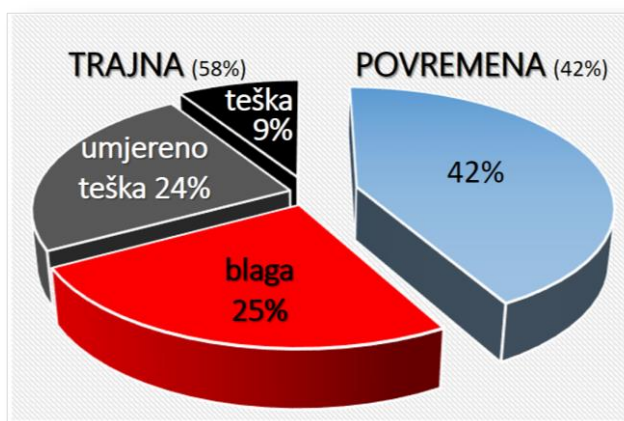
### 1.3. Etiologija

Nastanak i razvoj astme kao i odgovor na terapiju uvjetovan je genetskim i okolišnim čimbenicima, čiji odnos još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Još uvijek nije utvrđeno postojanje "gena za astmu", već se među svim genetskim dijelovima koji se povezuju s astmom samo jedan dio replicira, a rizik i pojava bolesti uvjetovana je i polimorfizmom u drugim genima i interakcijom s faktorima okoline (5).

Pojava bolesti prije 12. godine života najčešće se pripisuje genetskim, a nakon 12-te godine okolišnim čimbenicima (6). Faktori rizika za razvoj astme su brojni: alergeni iz okoliša (prašina, alergeni životinja, posebice mačke i psa, plijesan, pelud i sl.), virusne infekcije dišnog sustava, kronični sinusitis i rinitis, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), osjetljivost na aspirin ili druge nesteroidne protuupalne lijekove, primjena  $\beta$ -blokatora, onečišćeni zrak, duhanski dim, stres, pretilost itd. (7).

## 1.4. Stupnjevanje astme

Prema *Globalnoj inicijativi za astmu (GINA)* astma se prema stupnju težine bolesti odnosno simptomima i potrebom za terapijom klasificira u dvije kategorije: povremenu i trajnu<sup>1</sup>. Trajna astma može biti blaga, umjereno teška i teška (slika 2).



**Slika 2. Stupnjevi težine astme**  
(klasifikacija prema GINA)

Svaki stupanj bolesti određuje se prema simptomima (dnevnim i noćnim) te vrijednostima plućnih funkcija (tablica 1). Svaki stupanj bolesti zahtjeva određenu razinu liječenja.

Stupanj	Kategorije	Dnevni simptomi	Noćni simptomi	Plućna funkcija
1.	POVREMENA	<1 x tjedno ili bez simptoma	<2 x mjesečno	FEV1 ili PEF: >80% očekivanog PEF varijabilnost <20%
2.	TRAJNA blaga	>1 x tjedno ali <1x dnevno	>2 x mjesečno	FEV1 ili PEF: >80% očekivanog PEF varijabilnost 20-30%
3.	TRAJNA umjerena	svakodnevni, svakodnevno udisanje salbutamola	>1 x tjedno	FEV1 ili PEF: 60-80% očekivanog PEF varijabilnost >30%
4.	TRAJNA teška	trajni, ograničena fizička aktivnost	česti	FEV1 ili PEF: <60% očekivanog PEF varijabilnost >30%

**Tablica 1. Stupnjevi težine astme prema simptomima i plućnoj funkciji**

<sup>1</sup> Klasifikacija prema *Globalnoj inicijativi za astmu (GINA)*.

Koncept određivanja težine astme posljednjih se godina mijenja, klasifikaciju prema plućnoj funkciji nadopunjuje, ali i sve više zamjenjuje klasifikacija prema stupnju kontrole astme. To se klinički provodi kroz upitnike – Test kontrole astme (ACT) i Upitnik o kontroli astme (ACQ). Takvim pristupom smanjio se broj hospitalizacija i većina bolesnika uspješno se liječi modernom standardnom terapijom. Kod manjeg broja astma ostaje samo djelomično kontrolirana ili nekontrolirana unatoč intenzivnoj terapiji. U toj manjoj skupini najviše je smrtnih slučajeva, a također ima važnost i s ekonomskog aspekta, jer iziskuje većinu sredstava namijenjenih za liječenje astme (8,9).

## 2. TEŠKA ASTMA

Teška astma<sup>2</sup> je najteži stupanj astme, koja je prisutna u 5-10% bolesnika s astmom (10), a neka istraživanja pokazuju i višu učestalost. Može se promatrati kao zaseban klinički entitet obzirom na njene specifičnosti, progresiju, liječenje i prognozu (10).

O teškoj astmi se govori u slučajevima ireverzibilne opstrukcije dišnih putova, koja zahtijeva liječenje s visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (ICS) da bi se prevenirao nastanak "nekontrolirane" ili pak, koja ostaje "nekontrolirana" unatoč ovoj terapiji. Obično ne reagira na visoke doze ICS i dugodjelujućih beta<sub>2</sub> agonista (LABA) te se pribjegava terapiji sistemskim kortikosteroidima, a u 30-40% slučajeva je rezistentna (10) tj. niti s ovom terapijom nije moguće postići kontrolu bolesti.

Ovaj klinički entitet izaziva posljednjih godina veliku pažnju kliničara i znanstvenika, posebice vezano uz evaluaciju te uz još uvijek nerazjašnjenu patofiziologiju, kao i nerazjašnjeno neadekvatno reagiranje na terapiju na koju se postiže zadovoljavajuća kontrola bolesti u više od 90% astmatičara.

### 2.1. Definicija / klasificiranje

Svjetska zdravstvena organizacija klasificirala je 2010. godine tešku astmu u 3 grupe (9) (tablica 2). Međutim, ova klasifikacija uključivala je i neliječene bolesnike, krivo liječene kao i one s kojima je bilo poteškoća u liječenju kao rezultat perzistirajućih okidača (trigera) ili komorbiditeta.

WHO klasifikacija	naziv	objašnjenje
I	Neliječena (Untreated)	Nekontrolirana - neliječena astma
II	Teška za liječenje (Difficult to treat)	Nekontrolirana - zbog perzistirajućih okidača ili komorbiditeta
III	Rezistentna na terapiju (Therapy resistant)	Nekontrolirana - unatoč maksimalnoj terapiji ili kontrolirana samo uz maksimalnu terapiju

Tablica 2. Klasifikacija teške astme prema WHO preporukama (2010.)

<sup>2</sup> Naziva se i refrakterni astma. U engleskom govornom području nazivi su: Severe asthma, Resistant asthma, Difficult to treat asthma, Difficult to control asthma.

Radna skupina za tešku astmu Europskog respiratornog društva (ERS) i Američkog torakalnog društva (ATS) 2014. godine je u razradi definiranja teške astme isključila neliječene bolesnike (koji ne moraju nužno imati ozbiljnu astmu). Također je definiran pojam visokih dnevnih doza ICS (tablica 3) (9), a kriterij koji se temelji na funkciji pluća FEV<sub>1</sub> <80% treba se primjenjivati samo ako je omjer FEV<sub>1</sub>/FVC ispod donje granice normale (koja je dogovorno 70%)<sup>3</sup>.

ICS	Dob 6-12 g	Dob >12 g
Beklometazon	≥800 µg <sup>1</sup>	≥2000 µg <sup>1</sup>
	≥320 µg <sup>2</sup>	≥1000 µg <sup>2</sup>
Budezonid	≥800 µg	≥1600 µg
Ciklezonid	≥160 µg <sup>3</sup>	≥320 µg
Flutikazon propionat	≥500 µg	≥1000 µg
Mometazon furoat	≥500 µg <sup>3</sup>	≥800 µg

1– doza za suhi prašak

2– doza za hidrofluoroalkane (HFA) inhalatore

3– nedozvoljeno za djecu <12g u Njemačkoj

**Tablica 3. Definicija visokih dnevnih doza ICS (2014.)**

Prema zaključcima Radne skupine ERS/ATS za određivanje radi li se o teškoj astmi potrebno je izdiferencirati tešku astmu od blaže i odrediti radi li se o kontroliranoj ili nekontroliranoj teškoj astmi (8).

Pri tome, **astmu se može nazvati teškom ukoliko pri terapiji (GINA koraci 4-5):**

- a) visokim dozama ICS + najmanje jednim sekundarnim kontrolerom (LABA, montelukast) kroz proteklu godinu dana
- b) ili sistemskim KS za ≥ 50% protekle godine

**bolesnik ima najmanje jedan od navedenih elemenata** (ili se događa pri smanjenju terapije):

- ACT <20 ili ACQ >1.5 (= slaba kontrola prema NAEPP/GINA smjernicama)
- najmanje 2 egzacerbacije u posljednjih 12 mjeseci
- najmanje 1 egzacerbacija tretirana u bolnici ili je bila potrebna mehanička ventilacija u posljednjih 12 mjeseci
- FEV<sub>1</sub> <80% (ukoliko je FEV<sub>1</sub>/FVC ispod donjeg limita normalne vrijednosti) (8).

<sup>3</sup> Ovaj je kriterij važan jer su restriktivne plućne bolesti, koje ne čine astmu težom, također povezane s niskim FEV<sub>1</sub> (ali je omjer FEV<sub>1</sub>/FVC povišen).

## 2.2. Fenotipiziranje

Još uvijek nisu utvrđeni jedinstveni patohistološki mehanizmi specifični za tešku astmu. U većini literature posljednjih godina navodi se da je astma karakterizirana upalom posredovanom s T2 i povećanim otpuštanjem medijatora, koja uglavnom zahvaća periferne dišne putove. Međutim, već je izdiferencirano da je TH2 imuno komponenta prisutna u eozinofilnoj upali. Također, jasno je i da upalne promjene bronha nisu prisutne u svim slučajevima, iako postoji remodelirani epitel i zadebljanje glatke muskulature. Niti nalaz eozinofila nije konzistentan (10). Slična heterogenost pojavljuje se i u etiologiji bolesti. Upravo ova heterogenost razlogom je da teška astma nije *jedna* bolest, o čemu svjedoče različite kliničke manifestacije i patofiziološke karakteristike (8).

Kako je fenotip vidljiva strukturna i funkcionalna karakteristika organizma određena genotipom i modulirana okolinom (11) tako je i fenotip teške astme rezultat genetike, genske ekspresije, histoloških karakteristika dišnih putova, plućne funkcije, komorbiditeta i okoline odnosno kvalitete života. Zbog toga je s ciljem poboljšanja terapije i razjašnjenja mehanizma bolesti neophodno fenotipiziranje koje integrira biološke i kliničke značajke (12,13). S kliničkog stajališta, fenotipizacija je postupak kojim se na temelju kliničkih i fizioloških značajki i odgovarajućih biomarkera omogućuje definiranje skupine bolesnika s predvidivim odgovorom na opće i specifične terapijske odabire. Preporučljivo ju je provesti gdje izostaje pozitivan odgovor na adekvatne doze ICS.

Multicentrična grupa SARP za izučavanje teške astme koristeći uglavnom kliničke karakteristike, identificirala je pet oblika astme među odraslim pacijentima s blagom, umjerenom i teškom astmom, među kojima je bila jedna skupina teške astme s kasnijim nastupom kod debljih starijih žena s umjerenim smanjenjem FEV1 i učestalim uzimanjem oralnih CS (13), a slično je istraživanje skupine Leicester pokazalo heterogenu sliku astme temeljem broja eozinofila u sputumu te veću učestalost eozinofilnog fenotipa u teškoj astmi s kasnijim početkom (8).

Recentne GINA smjernice ističu potencijalnu korist u liječenju od fenotipizacije teške astme u tri kategorije: alergijskoj (omalizumab), aspirinskoj (LTRA) i eozinofilnoj teškoj astmi (anti IL-5) (14). Područje fenotipizacije još je daleko od opće prihvaćenog konsenzusa, međutim ipak su općeprihvaćeni sljedeći fenotipovi teške astme: alergijska, eozinofilna, nealergijska kasne pojave, neutrofilna te astma s ireverzibilnom bronhoopstrukcijom (tablica 4) (15).

	ALERGIJSKA	EOZINOFILNA	NEALERGIJSKA KASNA	NEUTROFILNA	S IREVERZIBILNOM BRONHOOSTRUKCIJOM
pojava	rana, često u djetinjstvu	3.-4. desetljeće	kasnija dob	nije rana	nije rana
anamneza klinički	često uz druge alergije	obično negativna atopijska alergija, progresivni simptomi, česte egzacerbacije, dobar odgovor na CS	češća u žena i pretilih, neg.atopijska anamneza, progresivna, neučinkovitost CS	u pušača ili kod izloženosti onečišćenjima, često uz kardiovaskularne bolesti, progresivna, neučinkovitost CS	u pušača koji su u djetinjstvu ili adolescenciji imali astmu, karakt.preklapanja astme i KOPB, progresivna, česte egzacerbacije
nalazi	↑eo (krv, iskašljaj) ↑IgE ↑FeNO	↑eo (krv, iskašljaj) ↑IL-5, ↑IL-13, ↑FeNO		biomarkeri neutrofilne upale često ↑CRP i ↑IL-6	neutrofilni obrazac upale
	može se pojaviti kasnije (TH2LOA)		TH2-IL nisu povišeni (ne-TH2LOA)		

**Tablica 4. Prihvaćeni fenotipovi teške astme**

### 2.2.1. Faktori rizika

Sve je više dokaza da su fenotipovi teške astme povezani s genetskim čimbenicima, dobi, trajanjem bolesti, egzacerbacijama, sinusnom bolešću i upalnim karakteristikama (16).

Tešku astmu u ranom djetinjstvu karakterizira alergijska senzibilizacija, snažna obiteljska anamneza i ne-alergijski / atopijski povezani genetski čimbenici (17). Pretilost je faktor rizika u teškoj astmi u djetinjstvu kao i u odrasloj dobi, a utjecaj pretilosti može se razlikovati i prema dobi i stupnju alergijske upale (18,19).

Kasna teška astma često je povezana sa ženskim spolom i smanjenom plućnom funkcijom unatoč kraćem trajanju bolesti (13). U nekim podskupinama razvoj teške astme povezan je s upornom eozinofilnom upalom, nazalnim polipima i sinusitisom, često i s osjetljivošću na aspirin i infekcijama respiratornog trakta, a rjeđe sa specifičnim genetskim čimbenicima (8,20). Također s kasnom pojavom teške astme povezana je i profesionalna izloženost (20).

Čimbenici rizika za tešku astmu su i zagađenje zraka, senzibilizacija na gljivicu *Aspergillus*, kao i duhanski dim i pretilost, koji su povezani s neosjetljivošću na kortikosteroide, također povezanom s teškom astmom (8,21,22).

U teškoj astmi s komorbiditetima (poput teže sinusne bolesti, rekurentne respiratorne infekcije, apneje u snu, gastroezofagealnog refluksa i dr.) češće su rekurentne egzacerbacije (23).

### **2.2.2. Genetika**

Već je napomenuto da je nastanak i razvoj astme kao i odgovor na terapiju uvjetovan genetskim i okolišnim čimbenicima, čiji odnos još uvijek nije u potpunosti razjašnjen (3). Također je studijama utvrđeno da se među genetskim dijelovima koji se povezuju s astmom samo jedan dio replicira, a rizik i pojava bolesti uvjetovana je i polimorfizmom u drugim genima i interakcijom s faktorima okoline (5). Također, genetski pristup može predvidjeti rizik za razvoj (osjetljivost) ili progresiju (ozbiljnost) bolesti. Sveobuhvatne studije identificirale su i replicirale varijante gena važne u određivanju osjetljivosti astme, uspoređivale su tešku astmu s kontrolama neastmatskih bolesnika ili onih s blagom bolešću i identificirale slične gene (8, 23). Razumijevanje funkcionalne biologije tih gena može pridonijeti identificiranju biomarkera povezanih s fenotipovima teške astme i novom farmakoterapijom.

Identificirane su dvije glavne skupine gena. Jedna skupina su geni koji utječu na osjetljivost prema astmi i njenim specifičnim fenotipovima, kao npr. polimorfizam *GSTP1* i *GSTM1* povezan s povećanim rizikom, *TGFB1* s težinom bolesti, a interleukin-4 (*IL-4*) receptor s upornim upalama dišnih putova i teškim pogoršanjem astme (24), dok se varijacije u receptoru *IL-6* povezuje sa subfenotipovima teške astme (25). Druga skupina su geni koji direktno interferiraju s odgovorom na CS, kao npr. polimorfizam u *T2206C* (24). Konačno, postoje dokazi da genetske varijacije u brojnim genima mogu međusobno djelovati i utjecati na funkciju pluća, osjetljivost i ozbiljnost astme (26).

Sve više se važnosti pridaje i epigenetici kao mostu između genotipa i fenotipa. Različita okolišna ekspozicija tijekom intrauterina razvoja ili rano u životu može utjecati na genetiku određujući različite fiziološke i metaboličke faktore u životu, a aberacije u epigenomu mogu se prenositi dugotrajnom ekspresijom gena kroz nove generacije (5).

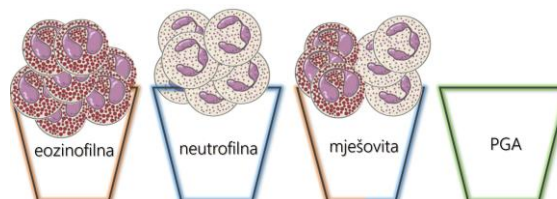


### 2.2.3. Upala i imunologija

Kao i u drugim značajkama teške astme, tako i u upali dišnih putova postoji heterogenost. U nastanku upale sudjeluju brojne vrste stanica imunološkog sustava (mastociti, T-limfociti, eozinofili, makrofazi) te strukturne stanice dišnog sustava (epitelne stanice, stanice glatkog mišićja, fibroblasti) i medijatori upale koje te stanice stvaraju. Uloga pojedinih tipova stanica u razvoju bolesti još je uvijek predmet brojnih istraživanja.

Temeljem broja upalnih stanica u induciranom sputumu (kao i u endobronhijalnoj biopsiji ili bronhoalveolarnoj lavaži) teška astma se može svrstati u 4 fenotipa:

- (a) eozinofilni, (b) neutrofilni, (c) mješoviti granulocitni (prisutnost i eozinofila i neutrofila) i (d) paucigranulocitna (PGA) s normalnom razinom eozinofila i neutrofila u sputumu ili krvi.



**Slika 3. Fenotipovi astme prema stanicama**

Ovi fenotipovi još uvijek su predmet istraživanja. Studije sugeriraju da eozinofilna i/ili neutrofilna upala može doprinijeti većem ograničenju protoka zraka, a da je miješana celularnost povezana s najtežim oblicima astme.

**Eozinofilna** teška astma nije povezana s dobro poznatim obrascem Th2-upalnog odgovora u alergijskoj astmi, u kojoj povišeni sintetizirani citokin IL-5 regulira sazrijevanje eozinofila u koštanoj srži, njihovu mobilizaciju, transport u dišne putove te efektorsku aktivnost. Eozinofilna teška astma je astma odraslih osoba posredovanu nealergijskom eozinofilnom upalnom reakcijom. Naime, ona se javlja i kad ne dođe do aktivacije TH2 stanica alergenom, što se povezuje s činjenicom da imunoregulacijske citokine tipa II (IL-5 i IL-13) mogu stvarati i prirodne limfoidne stanice tipa II (ILC2) (27). Kao važna dijagnostička odrednica tj. biomarker za ovaj tip astme navode se  $\geq 3\%$  eozinofila u iskašljaju uz  $< 76\%$  neutrofila (15). Broj eozinofila ( $> 3\%$ ) je stabilan čak i promatranjem kroz više godina (28). Iako je atopijska anamneza negativna, razina IgE može biti umjereno povišena. Testovi pokazuju uz opstrukciju ventilacije i znatnu hiperinflaciju uz smetnje difuzije. Oko polovine bolesnika s teškom astmom ima upravo ovaj tip (29), kojeg karakterizira kasniji početak podjednako u oba spola, progresivan karakter i trajno prisutni simptomi uz česte i teške egzacerbacije. Dobro reagira na oralne CS i antieozinofilne lijekove. Često prisutni komorbiditeti su kronični rinosinusitis, nosna polipoza i preosjetljivost na nesteroidne protuupalne lijekove (15).

Teška astma s **neutrofilnom** upalom dišnih putova javlja se u oko trećine bolesnika. Mehanizam povećanog broja neutrofila (>61%) u neutrofilnoj astmi nije potpuno jasan. Tome u određenom stupnju mogu pridonijeti CS i Th1 faktori (15). Ovaj tip karakterizira kasni početak, pretežno u žena. U usporedbi s drugim bolesnicima s astmom, ovaj tip je najčešće povezan s potencijalno patogenim organizmima. Naime, osim povećanog broja bakterija u dišnim putovima, prisutna je i poremećena mikroflora kao i upala dišnih putova. S remodeliranjem dišnih putova u smislu stvaranja ireverzibilnih strukturalnih promjena povezuje se citokin iz IL-6 grupe - onkostatina M (OSM) koji se sintetizira u neutrofilima i makrofazima, i koji je povezan sa stvaranjem fibroze u mnogim bolestima. OSM veže promotor kolagena  $\alpha 2$  što rezultira proliferacijom plućnih fibroblasta, indukcijom proizvodnje kolagena. OSM stimulira i sekreciju vaskularnih endotelnih faktora rasta, koji induciraju vaskularnu rekonstrukciju (30).

Prema dosadašnjim istraživanjima slučajevi **miješane celularnosti** (eozinofila i neutrofila) povezani su s najtežim oblicima astme, s najnižom plućnom funkcijom, teškim simptomima i nereagiranjem na terapiju (31), kao i kasnijim nastupom astme. Pokazano je da razine eozinofila i neutrofila mogu čak značajno varirati u mjesečnim mjerenjima neovisno i o visokim dozama CS (32).

U PGA astmi u kojoj se nalaze **normalne vrijednosti eozinofila i neutrofila**, protuupalna terapija je u potpunosti neučinkovita. Iako je i ovaj fenotip još u fazi istraživanja, zasad se može zaključiti da je to najčešći fenotip u bolesnika sa stabilnom astmom. PGA se definira i kao potencijalno "steroid-neosjetljiv" fenotip, jer inhalacijski kortikosteroidi imaju ograničen učinak, zbog čega je neophodno daljnje istraživanje alternativnih terapija. Istraživanja su pokazala da u ovom tipu prevladavaju strukturne promjene unutar dišnih putova, kao što je hipertrofija glatkih mišićnih tkiva koja se odvija neovisno od upale (33), a koja ima značajnu ulogu u razvijanju hiperreaktivnosti zračnih putova (34). Ostavlja se i mogućnost da je PGA zapravo samo jedna od faza aktivnosti bolesti, a ne stabilni fenotip (34).

### **2.3. Dijagnoza / diferencijalna dijagnoza**

Ispravna je dijagnoza astme ključna kako bi se mogla primijeniti ispravna terapija i poboljšati kvaliteta života pacijenta. Dijagnoza astme temelji se na anamnezi, prisutnosti i prepoznavanju glavnih simptoma i fizikalnom pregledu, testovima plućne funkcije i po potrebi dodatnim pretragama. Zbog isprekidanosti pacijenti simptome astme često zanemaruju zbog čega se

dijagnoza odgađa. U čak 12 do 30% neastmatičnih bolesnika s dispnejom pogrešno je dijagnosticirana astma (35). Ovo se prvenstveno događa zbog nespecifičnih simptoma kašlja i dispneje, što je posebno značajan problem kod djece i starijih osoba kada dođe do primjene pogrešne terapije.

Prema zaključcima Radne skupine ERS/ATS za klasificiranje teške astme kod odraslih i djece potrebno se fokusirati na evaluaciju i diferenciranje težine i kontrole astme. Pri tome su preporučene sljedeće smjernice za postupanje:

1. Evaluacija / potvrđivanje dijagnoze teške astme
2. Procjena dodatnih čimbenika i komorbiditeta
3. Određivanje fenotipa s ciljem optimalizacije terapije. (8)

#### **ad.1. Evaluacija /potvrđivanje dijagnoze teške astme**

Budući da niti jedan laboratorijski test nije dovoljno specifičan za astmu, neophodno je važno da se temeljem anamneze odnosno povijesti bolesti, kliničke slike, fizikalnog nalaza s rezultatima laboratorijskih, funkcijskih i alergoloških plućnih testova utvrdi radi li se zaista o astmi, odnosno teškoj astmi.

Osim utvrđivanja okidača za provokaciju simptoma astme, treba utvrditi glavne simptome (kašalj, otežano disanje, bol i stezanje u prsima, piskanje), njihovu pojavu nakon izlaganja alergenima, odnosno varijabilnost simptoma tijekom godišnjih doba. U bolesnika bez simptoma fizikalni nalaz nad plućima može biti uredan, iako piskanje može biti čujno u forsiranom izdisaju. Povijest astme i drugih alergijskih bolesti u obitelji dodatno pomažu u dijagnozi. Kašalj je tipično suh i odgovara na terapiju, dok uzrokovan infekcijama dišnog sustava često ne odgovara na terapiju (3), a epizode kašlja uglavnom se pogoršavaju tijekom noći ili tijekom fizičke aktivnosti.

Uz fizikalni pregled, testovi plućne funkcije uvelike pomažu pri potvrdi dijagnoze te omogućuju kvantifikaciju težine i reverzibilnosti opstrukcije dišnih puteva. Koriste se i u praćenju kontrole bolesti i uspješnosti terapije. U praksi se najčešće koristi spirometrija, krivulja protok-volumen ili tjelesna pletizmografija, ali i drugi testovi osobito u procjeni reverzibilnosti.

Respiratorni simptomi koji su povezani s pretilošću često se pogrešno dijagnosticiraju kao astma. Također, i postavljanje dijagnoze u ranoj životnoj dobi dijagnostički je izazov, osobito za djecu do pete godine života (kada je teško ispitati plućnu funkciju objektivnim metodama). Potrebno je procijeniti i sva druga stanja koja mogu oponašati ili biti povezana s astmom (tablica 5).

DJECA	ODRASLI
Disfunkcijsko disanje/disfunkcija glasnica	Disfunkcijsko disanje/disfunkcija glasnica
Bronhiolitis	KOPB
Rekurirajuće (mikro)aspiracije, reflux	Hiperventilacija i panični napadaj
Nedonošće i povezana plućna disfunkcija	Bronhiolitis obliterans
Cistična fibroza	Kongestivna srčana bolest
Kongenitalna/stečena imunodeficijencija	Reakcija na lijek (ACE inhibitori)
Primarna cilijarna diskinezija	Bronhiektazije/cistična fibroza
Opstrukcija centralnih zračnih putova	Hipersenzitivni pneumonitis
Strano tijelo	Hipereozinofilni sindromi
Kongenitalna malformacija	Plućna embolija
Traheobronhomalacija	Herpetični traheobronhitis
Karcinoid ili drugi tumor	Endobronhijalna lezija (strano tijelo amiloid, karcinoid, trahealne strikture)
Medijastinalna tvorba/veći limfni čvor	
Kongenitalna bolest srca	Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza
Intersticijska bolest pluća	Stečena traheobronhomalacija
Bolest vezivnog tkiva	Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom

**Tablica 5. Diferencijalna dijagnoza teške astme**

## ad.2. Procjena dodatnih čimbenika i komorbiditeta

Kliničku sliku teške astme može uzrokovati nepridržavanje terapije ili može biti inicirano ne liječenjem komorbiditeta koji kompliciraju kliničku sliku.

Moguće nepridržavanje terapije treba uzeti u obzir kod svih kliničkih slika teških astmi. Naime, neka izvješća pokazuju da ono može biti razlogom stvaranja slike refrakterne astme čak u 32-56% (36). Osim neredovitog uzimanja terapije, moguće je i neznanje/krivo korištenje inhalatora, a utvrđivanje toga je izazov.

Također, na kliničku sliku mogu utjecati hormonski disbalansi (PMS, menarha, menopauza), kao i istovremeno uzimanje nekih lijekova (poput aspirina, NSAID,  $\beta$ -blokatora, ACE-inhibitora).

U procjeni bolesti mora se tražiti komorbiditeti, s kojima je teška astma često udružena, a koji kompliciraju bolest i terapiju.

### **ad.3. Određivanje fenotipa s ciljem optimalizacije terapije**

Teška astma je heterogeni entitet, i još uvijek nema široko prihvaćenih specifičnih fenotipova astme. Ipak, utvrđivanje karakteristika određenih fenotipova može potaknuti ciljane i učinkovitije terapije (8). U tom smislu, eozinofilna upala, alergijski Th2 procesi i pretilost identificirani su kao karakteristike ili fenotipovi koji mogu biti korisni pri razmatranju nespecifične (kortikosteroidne) i specifične (ciljane) terapije (npr. anti-IgE, anti-IL5 i anti-IL13 antitijela).

Identificiran je alergijski fenotip u slučajevima rane astme, a u kasnijim nastupima fenotip pretilih ženskih osoba. Početak u djetinjstvu ili odrasloj dobi povezan je s razlikama u alergiji, eozinofilima pluća i bolestima sinusa. Slično tome, fenotip astme kod pretilih odraslih osoba bolje reagira na gubitak tjelesne težine od pretilog pacijenta s ranom pojavom alergijske astme (19). U djece, testovi na perifernu eozinofiliju s krvnom slikom ili specifičnim i ukupnim mjerenjem IgE mogu biti korisni, ali ograničene specifičnosti. FeNO ne mora biti povišen kod sve djece s kroničnom astmom, ali niska razina upućuje na druga stanja, kao što su cistična fibroza i Kartagenerov sindrom.

Biomarkeri atopije, uključujući povišeni FeNO i serumski IgE, razlikuju tešku astmu u djece, ali ne i kod odraslih s teškom astmom, iako je klinička ekspresija teške astme u djece vrlo varijabilna, a različiti fenotipovi astme su manje definirani u djece nego u odraslih (37).

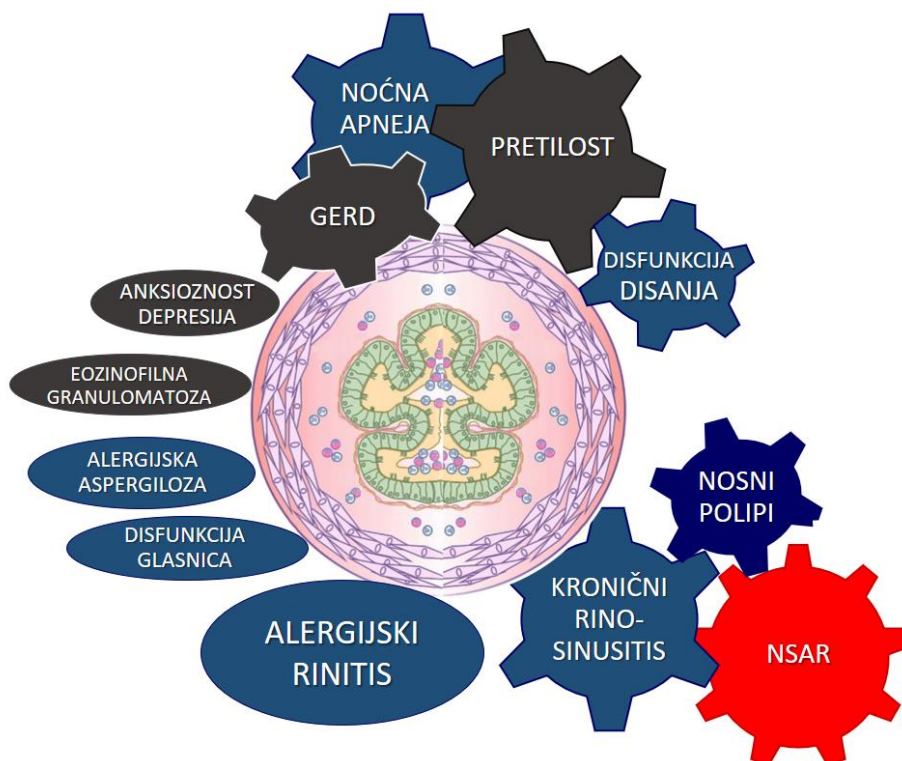
## 2.4. Komorbiditeti

Komorbiditet je istovremena pojava ili prisutnost još jedne ili više bolesti.

U kontekstu zaključaka Radne skupine ERS/ATS za dijagnozu i klasificiranje teške astme neophodno je utvrditi sve čimbenike, kao i popratne bolesti, koje ponekad nisu prepoznati i pogoršavaju sliku astme (8).

Teška astma je često povezana s komorbiditetima (tablica 6) i njihov je odnos kompleksan. Kako se radi o heterogenoj bolesti neki komorbiditeti mogu biti specifičniji za neke fenotipove teške astme, međutim zasad su još uvijek skromni rezultati ovih istraživanja (38). Bitno je razumjeti patofiziološke mehanizme, koji su zasad u nekim slučajevima još uvijek vrlo nejasni. Kronična upala i hipoteza "zajedničkog dišnog gornjeg i donjeg puta" odnosno zajedničkog epitela i istog imunološkog odgovora nameću se kao mogući patofiziološki povezni mehanizmi s komorbiditetima.

Neki od komorbiditeta mogu postojati neovisno o astmi, dok neki mogu biti i međusobno povezani (poput kroničnog rinosinusitisa i nosnih polipa), bilo zbog zajedničkog faktora rizika (poput pretilosti) ili zato što jedna bolest utječe na pojavu druge bolesti (slika 4).



Slika 4. Najčešći komorbiditeti u teškoj astmi

Neki se komorbiditeti mogu pojaviti istovremeno s astmom i maskirati sliku astme (poput disfunkcije glasnica). Komorbiditeti mogu nastati i kao rezultat liječenja teške astme. Takvi jatrogeni komorbiditeti nastaju najčešće terapijom sistemskih CS (pretilost, osteoporoza, depresija, GERD) (38).

Pridruženi komorbiditeti često pridonose fenotipu teške astme kojeg je teško liječiti, i često imaju ključnu ulogu u morbiditetu bolesti (39).

Razumijevanje odnosa teške astme i specifičnih komorbiditeta važno je za strategiju liječenja. Vrlo su raznoliki rezultati istraživanja prevalencije pojedinih komorbiditeta u teškoj astmi, razlike su i nekoliko desetaka %, a neki imaju i vrlo visoku prevalenciju od 90 i više posto (tablica 6). Zbog toga ih je vrlo važno identificirati i liječiti, na što upućuju i najnovije GINA preporuke iz 2019. Općenito, komorbiditete je moguće podijeliti i u one koji su povezani s dišnim putovima, i na one koji nisu. Najčešći i klinički najvažniji su alergijski rinitis, kronični rinosinitis, disfunkcija glasnica, noćna apneja, pretilost, gastroezofagealni refluks, anksioznost, depresija.

KOMORBIDITET	UČESTALOST (prema dostupnim podacima istraživanja*)	
OPSTRUKTIVNA NOĆNA APNEJA	80-90	%
GASTROEZOFAGEALNI REFLUKS	do 80	%
ALERGIJSKI RINITIS	55-68	%
DISFUNKCIJA DISANJA	19-52	%
KRONIČNI RINOSINUSITIS	45-50	%
DISFUNKCIJA GLASNICA	32-50	%
ANKSIOZNOST I DEPRESIJA	25-49	%
PRETILOST	21-48	%
BRONHIEKTAZIJE	25-40	%
KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST	15-20	%
BRONHOPULMONALNA ASPERGILOZA	do 2,5	%
EOZINOFILNA GRANULOMATOZA		%

**Tablica 6. Učestalost komorbiditeta u teškoj astmi**  
(prema dostupnim podacima istraživanja)

\* izvori su navedeni u daljnjem tekstu

### 2.4.1. Alergijski rinitis

Alergijski rinitis je najčešći respiratorni komorbiditet astme. Osobe koje boluju od alergijskog rinitisa imaju povećani rizik od razvijanja astme, njih oko 20 do 50% imaju astmu, a više od 80% pacijenata s astmom imaju alergijski rinitis.

Prevalencija alergijskog rinitisa u teškoj astmi može biti i **55 do 68%**, a povezuje se s pojačanom osjetljivošću dišnih putova i s ranom pojavom teške astme (39). Međutim, iako se alergijska senzibilizacija pojavljuje u teškoj astmi većinom na aeroalergene (41), alergija ipak ima manju ulogu u teškoj astmi u usporedbi s blažim tipovima, zbog čega neki smatraju da alergijski rinitis *nije* komorbiditet specifičan za *tešku* astmu (40). Atopija ne objašnjava u potpunosti povezanost rinitisa i astme, obzirom da je rinitis čest i u teškoj astmi nealergijske etiologije. Također, s teškom astmom osim alergijskog, povezan je i nealergijski rinitis (41).

Rani početak teške astme obično je povezan s alergijskom senzibilizacijom i alergijskim rinokonjuktivitisom (42). U kasnijim teškim astma, bolesnici mogu imati alergijsku senzibilizaciju na aeroalergene, ali se u većini slučajeva čini da se njihovi simptomi ne pogoršavaju izloženošću alergenima ili da su povezani sa simptomima alergijskog rinitisa (38,43,44).

Bolesnici s komorbiditetom alergijskog rinitisa imaju lošiju kontrolu astme, više egzacerbacija, lošiju kvalitetu života i hitnih posjeta liječniku i hospitalizacija.

Mehanizam ovih zajedničkih manifestacija objašnjava se hipotezom zajedničkih dišnih putova ("one airway, one disease"). Naime, čak i u pacijenata s rinitisom koji nemaju astmu detektirane su supkliničke upalne promjene donjih dišnih putova pa i procesi remodeliranja, što se objašnjava zajedničkim manifestacijama istog upalnog procesa. Nos i bronhi anatomski su povezani pseudostratificiranim respiratornim epitelom i istim imunološkim obrambenim mehanizmima, a kod upale koja se javlja i kod astme i alergijskog rinitisa dolazi do epitelne deskvamacije i zadebljanja bazalne membrane (subepitelne fibroze). Osim toga, uslijed začepljenja nosa, disanjem na usta dolazi do jače izloženosti donjih dišnih putova alergenima čime se pokreće imunološka reakcija i proces upale (ovakva sinergija naziva se i "global airway allergy")

Alergijski rinitis kod teške astme liječi se kao kod blage i umjerene astme (ICS kao prvi izbor u bolesnika s upornim simptomima, najčešće u kombinaciji s lokalnim i sustavnim anti-histaminima, ovisno o težini simptoma), uključujući i antagoniste leukotriena s ciljem djelovanja i na gornje i donje dišne putove (45). Za one koji su senzibilizirani s trajnim aeroalergenima treba se razmotriti liječenje s anti-IgE (46).



## 2.4.2. Kronični rinosinusitis i nosni polipi

Koegzistencija astme i kroničnog rinosinusitisa (CRS) već je odavno poznata i istraživana (47). CRS karakterizira začepljenje nosa, nosna sekrecija, bolovi i/ili gubitak mirisa u periodu od najmanje 4 mjeseca (48). Rinitis može biti prisutan u čak do 80% bolesnika s astmom, a sinusitis u oko 50% (49). Prema podacima objavljenim 2018. prevalencija CRS u teškoj astmi je **45 do 50%** (39), dok su raniji podaci govorili i o 80% (8). Teška astma i CRS imaju slične patološke promjene (eozinofilija, IgE, slične upalne promjene) (39). Utvrđena je korelacija težine sinusne bolesti s težinom astme, tako da su u bolesnika s teškom astmom utvrđeni najteži oblici sinusne bolesti. Uz to sinusna bolest se povezuje s čestim i teškim pogoršanjem astme, što sugerira da se CRS može smatrati i rizičnim faktorom ("markerom") za teži oblik astme s egzacerbacijama (38,39,50,51). Iako je utvrđena korelacija razine upale u gornjim i donjim dišnim putovima u teškoj astmi s CRS (52), još uvijek nije jasno u kojoj je mjeri CRS koegzistirajuće stanje i do koje mjere utječe na donje dišne putove (53). Uz nazalne CS, terapiju uključuje kirurška operacija sinusa (ukoliko je potrebno), dok se terapija anti Ig-E koja je pokazala pozitivan učinak, još uvijek treba istraživački evaluirati (39).

Osobita značajka teške astme je povezanost eozinofilnog CRS s **nosnim polipima** (54) i s kasnom eozinofilnom astmom. Čini se da je nosna polipoza samopodržavajući kronični upalni proces u kojem postojanje inicijalnog provocirajućeg čimbenika nije nužno za trajanje bolesti. Prevalencija nosnih polipa u astmatičara je oko 4%, a raste do 15% u neatopičnoj astmi (41). Ukoliko ovi pacijenti s nosnim polipima izražavaju i **intoleranciju na aspirin** mogu se ispoljiti gornji i donji respiratorni simptomi (rinitisa i astme), klinički karakterizirani akutnom reakcijom i učestalim egzacerbacijama (55,56). Ova **aspirinom pogoršana respiratorna bolest** (AERD) - trijada nazalnih polipa, astme i aspirinske intolerancije naziva se i Samterovom trijadom, odnosno "nesteroidnim antiupalnim lijekovima pogoršana respiratorna bolest" (NERD) jer se može javiti i na druge NSAR (ibuprofen i dr.). Radi se o entitetu koji nastaje kao reakcija na lijekove koji inhibiraju ciklooksigenazu 1 (COX-1), kao što su NSAR, uz incidenciju od oko 7% u odraslih astmatičara, među kojima je disproporcionalno viša zastupljenost u onih s teškom astmom (55). Inhibitori COX-1 nisu uzrok bolesti već pogoršavaju prisutnu patologiju rezultirajući u hipersenzitivnoj reakciji. Mehanizam nije potpuno razjašnjen, naziva se i pseudoalergijskom, jer nema IgE već dolazi do abnormalnog metabolizma arahidonske kiseline s ekscesivnom proizvodnjom cisteinil leukotriena (CysLTs) i proupalnih prostaglandina (PGs) te nedovoljne

proizvodnje protuupalnog prostaglandina PGE<sub>2</sub> (koji dovodi do daljnje upale). Na razini tkiva, prisutna je eozinofilna upala sinusne i bronhalne sluznice s prisutnošću degranuliranih mastocita te povišenje trombocita adheriranih na leukocite. Uobičajeno liječenje čine: izbjegavanje NSAR i aspirinska desenzibilizacija, terapija teške astme, odstranjenje polipa (često se vraćaju) te antagonisti leukotriena. Antagonisti leukotriena pokazali su dobar rezultat, smanjenje upale u astme i smanjenje eozinofila u polipima, poboljšanje plućne funkcije, smanjenje egzacerbacija. Također, neke studije pokazuju pozitivne učinke terapije omalizumabom (rekombiniranim humaniziranim IgG monoklinalnim antitijelom), u nekim slučajevima i više od 50% izuzetnu efektivnost u smanjenju simptoma (55). Omalizumab se selektivno veže na humani IgE na površini mastocita i bazofila i sprječava vezanje IgE na FcεRI (IgE receptor visokog afiniteta), smanjujući pri tome količinu slobodnog IgE koji je na raspolaganju za pokretanje alergijske kaskade. Upravo zbog toga je nejasan mehanizam njegovog djelovanja u kroničnim upalnim simptomima AERD-a i reakciji izazvane aspirinom, koje nisu IgE-posredovane, a kao moguća poveznica navode se početne povišene vrijednosti IgE koje su utvrđene u mnogim bolesnicima s AERD (55).

### **2.4.3. Kronična opstruktivna plućna bolest**

Prema simptomima dispneje, piskanja, stezanja u prsima i kašlja, astmu je teško razlikovati od kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB), koja je tipično opstruktivna bolest odraslih pušača. Prevalencija KOPB u teškoj astmi je oko **15 do 20%**, iako su podaci limitirani (39). Fenotip astma/KOPB uglavnom se odnosi na astmatičare kojima je dijagnoza postavljena prije 40-te godine, a u kasnijoj dobi razviju ireverzibilnu opstrukciju dišnih putova (4).

Postoje određena preklapanja u upali dišnih putova u teških astmatičara i KOPB, a također, pacijenti s astmom koji su pušači imaju povećan broj neutrofila u bronhima i rezistenciju na kortikosteroide, što je karakteristično za KOPB (39). Obje bolesti su česte u starijih osoba, mogu i koegzistirati što se naziva preklapanje astme i KOPB (ACO). Obje bolesti su karakterizirane kroničnom upalom, ali se razlikuju u inicijalnim okidačima i tipom upalnog odgovora, kao i terapijom i prognozom. U obje bolesti pacijenti se tuže na dispneju u naporu, ali je u KOPB ona povezana često s hipoksemijom i s povećanom potrebom za kisikom, a kasnije i s plućnom hipertenzijom i srčanom insuficijencijom.

Pacijenti koji imaju istovremeno astmu i KOPB imaju češće egzacerbacije i češće se hospitaliziraju u odnosu na svaku bolest pojedinačno (39). Prestanak pušenja je prioritetan, uz terapiju ICS i bronhodilatatorima. GINA je preporučila, uz ICS, i terapiju dugodjelujućim  $\beta$ -agonistima (LABA), koja pokazuje poboljšanje u plućnoj funkciji i smanjenom broju egzacerbacija.

#### 2.4.4. Disfunkcija glasnica

Disfunkcija glasnica (VCD) je "paradoksalno gibanje glasnica", hiperfunkcionalni laringealni refleks koji rezultira inspiratornom adukcijom glasnica s rezultirajućim ograničenjem protoka zraka. Zbog jake adukcije glasnica u inspiriju, VCD se manifestira kao napadaj otežanog i glasnog disanja<sup>4</sup> (57). Okidači koji dovode do povećane osjetljivosti larinksa su gastroezofagelni refluks, kronični rinitis, respiratorne infekcije, iritansi i dr. (58,59), a laringoskopija i zaravnan inspiratorni dio krivulje protok-volumen važni su za diferenciranje. Naime, postavljanje točne dijagnoze izuzetno je važno, jer se VCD lako može krivo protumačiti kao teška astma, refraktorna na CS s brojnim egzacerbacijama i hitnim intervencijama (38).

VCD se javlja uz astmu s prevalencijom u teškoj astmi od **32-50%** (38, 40). Međutim, teško je reći kolika je stvarna prevalencija, jer su dosadašnje studije uglavnom obuhvaćale izabrane skupine pacijenata (38). Astmatičari s VCD pokazuju lošiju kontrolu astme, imaju više pogoršanja, češće su hospitalizirani i koriste više lijekova. Zbog toga je važna identifikacija i liječenje potencijalnih okidača VSD. Koristi se terapija govorom, a još nema uvjerljivih podataka koji bi podržali korištenje kontinuiranog pozitivnog tlaka (CPAP), toksina botulina, a potrebno je istražiti i efikasnost psihološke terapije (38,39,60).

Sličnih simptoma je i laringealna opstrukcija izazvana naporom (EILO), stanje brzog oticanja ariepiglotskih nabora, koja nestaje ubrzo nakon prestanka fizičke aktivnosti (61). Prevalencija EILO kod teške astme nije opisana, a i mehanizmi EILO-a su nejasni, kao i povezanost s VCD-om (38).

---

<sup>4</sup> Česti sinonimi su: laringealna astma, pseudoastma, histerički krup, psihogeni stridor, emocionalno laringalno piskanje, Munchausenov stridor, sindrom iritabilnog larinksa.

### 2.4.5. Disfunkcionalno disanje

Disfunkcionalno disanje (DB) opisuje se u literaturi kao heterogeno stanje "kroničnih promjena u disanju koje se manifestiraju dispnejom i drugim simptomima, u odsutnosti respiratorne ili srčane bolesti" (62). Radi se o kombinaciji respiratornih i općih simptoma i pri blažem fizičkom naporu kod osoba, od kojih dio ima kroničnu hiperventilaciju s udruženom respiratornom alkalozom ili hipokapnijom (koji "održavaju" simptome), a dio samo abnormalno disanje bez promjena u plinovima (npr. apikalno disanje) (62). Pacijenti navode "glad za zrakom", zijevaju, javlja se i vrtoglavica, trnci oko usana i u prstima, nedostatak koncentracije, osjećaj iscrpljenosti i tjeskobe.

Opisano disfunkcionalno disanje često je prisutno kod teške astme, s učestalošću prevalencije od **19 do 52%**, ovisno o populaciji (38,40), a češće je u pretilih s neozinofilnom astmom. Kako ovo disfunkcionalno disanje može pojačavati respiratorne simptome koje se mogu pripisivati astmi može doći do rizika od pretjerane terapije (predoziranja). Patofiziološki mehanizam disfunkcionalnog disanja još uvijek nije razjašnjen, a povezuje se s hipokapnijom, torako-abdominalnom asinhronijom u disanju, hiperventilacijom (39).

Također, još uvijek nema niti standarda za dijagnosticiranje DB (najčešće se koristi Nijmegen upitnik). Testovi ispitivanja DB provocirani dobrovoljnom hiperventilacijom napuštaju se, jer se (u dvostruko slijepoj studiji) uz eukapničku hiperventilaciju (putem maske kao placebo) pokazao vrlo visok postotak krivo-pozitivnih testova koji pokazuju da hipokapnija vjerojatno nije okidač ovih simptoma (63).

Vježbe disanja mogu ublažiti simptome (poboljšati PEF, ali ne i FEV1), iako zasad nema zaključaka o utjecaju na astmu, a nisu niti procjenjivani rezultati psihološke intervencije.

### 2.4.6. Pretilost

Pretili pacijenti s teškom astmom imaju teže simptome, slabiju plućnu funkciju i češće egzacerbacije. Prevalencija pretilosti (definirane kao indeks tjelesne mase  $\geq 30$ ) u teškoj astmi je **21 do 48%** (39). Astma povezana s pretilošću koja se pojavljuje kasno predstavlja jasan klinički fenotip teške astme, pretežno u žena.

Pretili astmatičari manje su osjetljivi na liječenje astme, i zahtijevaju jaču terapiju. Nuspojava terapije sistemskim CS je povećanje tjelesne težine, i s vremenom se još više pogoršava bolest

(pretilost otežava bolest i pogoršava simptome, pojačavanje terapije CS djeluje na daljnje povećanje težine).

Povezni mehanizam pretilosti i težine astme nisu jasni, a proizlazi iz suženja dišnih putova i smanjenja plućne funkcije s imunološkim i dijetalnim čimbenicima (64). Pretili astmatičari imaju neutrofiliju u dišnim putovima što korelira s razinom sistemskih zasićenih masnih kiselina (gubitak težine smanjuje neutrofiliju dišnih putova) (65,66) pa se može reći da je pretilost obilježje neutrofilnog fenotipa astme. Ipak, ona može biti povezana i s eozinofilnom astmom.

Također, važno je za napomenuti da je pretilost rizičan faktor za druge komorbiditete koji mogu pogoršati simptome astme, kao što su opstruktivna noćna apneja (OSA) i bolest gastroezofagealnog refluksa (GERD) (67,68). Pretili astmatičari često imaju i simptome DB (26).

Gubitak težine može unaprijediti kontrolu simptoma, kao i objektivne parametre (funkciju pluća, malih dišnih putova i hiperreaktivnost), pa čak i umjereni gubitak težine od 5-10% dovoljan je za postizanje uočljivih kliničkih poboljšanja (69-71). I terapija statinima s peiotrofnim antiupalnim osobinama imaju pozitivne učinke u pretilih s teškom astmom, prvenstveno u neutrofilnoj astmi (72).

Kod pretilih astmatičara s dijabetesom terapija metforminom smanjuje rizik od egzacerbacija astme, što upućuje da liječenje usmjereno na pretilost, metabolički sindrom, upalu i dijabetes može imati pozitivan učinak na tešku astmu (73).

#### **2.4.7. Opstruktivna apneja u spavanju**

Opstruktivna apneja u spavanju (OSA) pogoršava simptome teške astme i povezan je sa slabijom kontrolom astme, češćim egzacerbacijama i manjom kvalitetom života (74), a često je udružena s pretilošću. OSA je česta u teškoj astmi, oko **80 do 90%**, pa čak i do 96%, ali zasad samo u rijetkim istraživanjima na malom uzorku (75,76). Osim što OSA pogoršava, pa i inducira simptome astme, astma također povećava rizik od pojave OSA, neovisno o pretilosti (74,77), zbog čega je vrlo važno dijagnosticirati ovaj poremećaj (cijelonoćnom polisomnografijom).

Također treba napomenuti da značajan udio pacijenata s OSA-om u teških astmatičara ne mora uvijek imati klasične simptome apneje u snu zbog čega se može previdjeti. OSA je češća u komorbiditetima kroničnom rinosinusitisu i pretilosti.

Mehanizam u OSA još uvijek je nerazjašnjen. Istraživanja upućuju da on uključuje oksidativni stres i upalu u donjim dišnim putovima, pri čemu je moguće da protuupalni učinci jednog poremećaja utječu na ekspresiju drugog. Kod pretilih dolazi do povećanja protuupalnog citokina IL-6 (kojeg luče T stanice i makrofazi) što može igrati ulogu u noćnoj apneji i astmi. Razmatra se uloga citokina TNF-a involviranog u sistemsku upalu, koji je povišen za vrijeme noćne apneje. Također, u noćnoj apneji povišen je C-reaktivni protein (reaktant akutne faze, pod utjecajem IL-6) iako ga se zasad povezuje samo s pretilošću (41).

Opstruktivna apneja za vrijeme spavanja može utjecati na astmu u promicanju GERD-a i / ili kroz moguću bronhokonstrikciju potaknutu gornjim dišnim putovima. Donji dišni putovi također mogu biti pod utjecajem povećanja otpornosti opterećenja povezanog s OSA, osobito tijekom spavanja.

Terapija noćne apneje aparatom CPAP (primjena pozitivnog tlaka u dišne putove) poboljšava kontrolu astme, smanjuje hiperreaktivnost dišnih putova (već nakon 7 dana) i poboljšava plućne funkcije (78,79).

#### **2.4.8. Bolest gastroezofagealnog refluksa**

Bolest gastroezofagealnog refluksa (GERD) je česta u astmi, također i u teškoj astmi, s najčešće opisivanom prevalencijom od oko **40 do 65%**, ali i do čak **80%** (8,13,39,80,81), pri čemu dio pacijenata može imati gastroezofagealni refluks bez simptoma (82). U studiji 24-satnog mjerenja ezofagealnog pH, oko 50% astmatičara imalo je patološke rezultate (39). Također, pokazalo se da je popratni GERD rizični faktor za egzacerbacije u teškoj astmi (40,54).

Mehanizam kako GERD potiče astmu su mikroaspiracije, stimulacije jednjaka kiselinom te podražaj vagusa što rezultira u izazivanju bronhokonstrikcije i povećanju hipersenzitivnosti bronha (38,39). Refluks može uzrokovati i disfunkciju glasnica i larinksa koji mogu oponašati simptome astme. Suprotno tome, lijekovi za astmu mogu izazvati ili pogoršati GERD stvarajući tako začarani krug (38).

Nema uvjerljive korelacije liječenja GERD-a i poboljšanja funkcije pluća i dišnih putova. Neke randomizirane kontrolne studije pokazale su da terapija blokatorima protonske pumpe (2xdnevno) u bolesnika s umjerenom do teškom astmom i simptomatskim GERD-om dovode do tek manjih poboljšanja PEF i FEV1, a više njih govore prvenstveno o poboljšanju simptoma i kvalitete života (39,83,84). Međutim, nije dokazano da liječenje asimptomatskog gastroezofagealnog refluksa dovodi do poboljšane kontrole astme.

#### **2.4.9. Anksioznost i depresija**

Značajan broj pacijenata s teškom astmom ima simptome anksioznosti i depresije. Iako je nejasno koliko su oni rezultat težine astme (85), imaju utjecaj na razvoj i ishod astme (86). U teškoj astmi učestalost anksioznosti i depresije je **25 do 49%** (8). Tek u izdvojenim istraživanjima navodi se da čak 81% bolesnika s teškom astmom ispoljava anksioznost (39).

U usporedbi s drugim fenotipovima teške astme, anksioznost je češće prisutna kod bolesnika s kasnijom pojavom neozinofilne astme, a može i doprinijeti njenim simptomima (38). Depresija je češća u pacijenata s ranom pojavom alergijske astme (38). Ovakve razlike upućuju na različite uzročne veze između teške astme, anksioznosti i depresije. Ova se stanja često nedijagnosticiraju (ne pridaje im se dovoljna pažnja).

Mehanizam ove komorbidnosti povezuje se s psihosocijalnim stresom koji povećava prevalenciju upalnih i sistemskih bolesti i modulira funkciju imunoloških stanica putem neuronskih i hormonalnih putova. Također, kronični psihosocijalni stres može dovesti do smanjenja osjetljivosti na liječenje CS, preko smanjenja funkcije receptora glukokortikosteroida (41).

Preporuča se psihijatrijski tretman, no zasad istraživanja nisu pokazala da se tretmanom poboljšava ishod astme (8).

#### **2.4.10. Bronhiektazije**

Prevalencija bronhiektazije u bolesnika s teškom astmom je relativno visoka s **25 do 40%** (radiološki potvrđenih) (87,88), u usporedbi s blažim oblicima astme gdje su zastupljene u samo 3% bolesnika (84). Također, u teškoj astmi, bronhiektazije su povezane s alergijskom bronhopulmonarnom aspergilozom (89).

Astmatičari koji imaju pridružene bronhiektazije imaju veći rizik egzacerbacija i hospitalizacija (90). Osim raznih tehnika za eliminaciju sekreta (posturalna drenaža, inhaliranje hiperosmolarnih agensa i sl), terapija makrolidima pokazala je smanjenje egzacerbacija, iako bez većeg utjecaja na plućnu funkciju (91). Zasad, unatoč relativno visokoj prevalenciji, još uvijek nema puno podataka može li liječenje bronhiektazija kod bolesnika s teškom astmom poboljšati njen ishod (38).

#### **2.4.11. Alergijska bronhopulmonarna aspergiloza/SAFS**

Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA), hipersenzitivna reakcija (tipa Th2) na *Aspergillus fumigatus*, najčešće nastaje kao komplikacija astme i cistične fibroze (85). Prelavencija ABPA u teškoj astmi je do **2,5%**, a u onih sa značajno povišenim IgE (>1000 IU/mL) raste i do 15% (39). Iako relativno rijetka bolest, može imati značajan utjecaj na lošiju kontrolu astme (89). Također, ABPA je rizični faktor za pogoršanje plućne funkcije. Kasna pojava astme bez koegzistirajućeg atopijskog komorbiditeta (poput alergijskog rinitisa) povezana je s povećanim rizikom za razvojem ABPA (92).

Dijagnoza ABPA u astmi postavlja se temeljem 5 kriterija: (a) astma s pogoršanjem plućne funkcije, (b) pozitivan kožni test na *Aspergillus*, (c) ukupna razina serumskog IgE  $\geq 1000$  ng/mL (416 IU/mL), (d) povišena specifična IgE i IgG za *Aspergillus* i (e) infiltrati na plućima. Dodatni kriteriji mogu uključivati eozinofiliju periferne krvi, precipitacijska serumska antitijela za *Aspergillus*, bronhiektazije (88).

Liječenje ABPA ima za cilj smanjiti upalu dišnih putova, a ono uključuje sistemske CS, u kombinaciji s antimikotikom itrakonazolom (koji je pokazao i smanjenje potrebe za sistemskim CS), a preporuča se višemjesečna terapija. I vorikonazol i posakonazol su također pokazali klinički učinak u ABPA (90). U nekim slučajevima ABPA, kao učinkovito se pokazalo liječenje anti IgE monoklonskim antitijelima (omalizumab) (95), a nakon inicijalnog liječenja mogu se razmotriti u bolesnika koji su imali uspješno smanjenje ukupnog IgE (38).

Ukoliko u teškoj astmi postoji osjetljivost na *Aspergillus* bez drugih kriterija za ABPA, govori se o teškoj astmi s gljivičnom senzibilizacijom (SAFS), što se može naći u čak 70% (39,93). Iako su rana ispitivanja s itrakonazolom pokazala učinak na kvalitetu života astmatičara, naknadna studija s vorikonazolom bila je negativna (94). Stoga smjernice ERS/ATS preporučuju da se SAFS bez drugih kriterija za ABPA ne liječi antimikoticima (a kao rezultat ukupnog negativnog odnosa rizika i koristi koji se odnosi na potencijalne nuspojave i interakcije povezane s antimikoticima) (8).



## 2.4.12. Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (ex.Churg-Strauss)

Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (EGPA) je nekrotizirajući vaskulitis malih do srednjih žila, karakteriziran eozinofilnim infiltracijama raznih organa (pluća, srca, bubrega, živčanog sustava, gastrointestinalnog trakta, kože i mišića). Pojavljuje se u pacijenata s astmom, nosnom bolešću, eozinofilijom u krvi i tkivima i ekstrapulmonalnim manifestacijama. EGPA se obično razvija kroz prodromalni stadij teške astme i može biti potencijalna komplikacija u teškoj eozinofilnoj astmi (96). S obzirom na visoku smrtnost netretiranih EGPA, u teškoj astmi treba tražiti potvrdu EGPA kao što su povećanje eozinofila u krvi i izvanplućna manifestacija bolesti (96).

Identificirani su neki okidači koji mogu imati patogenetsku ulogu u EGPA, a to su izloženost različitim alergenima, infekcijama, cijepljenju, ali i lijekovi. Pri tome se spominju antagonisti leukotrienskih receptora i rekombinanta IgE monoklono antitijelo omalizumab, međutim ipak se čini da nisu okidači već da pomažu u razotkrivanju EGPA (97).

Dijagnostički kriteriji za EGPA uključuju prisutnost najmanje četiri od sljedećih kriterija: astma, paranazalni sinusitis, eozinofili u krvi >10%, plućni infiltrati koji mogu biti prolazni, histološki dokazi eozinofilnog vaskulitisa i mononeuritis multipleks ili periferna neuropatija. Samo oko 40% pacijenata ima povišenu ANCA, kod kojih se uključuju imunosupresivi.

Bolesnici s EGPA razviju astmu u 96-100% slučajeva, a latentno vrijeme od pojave astme i rinosinuitisa do pojave faze vaskulitisa je oko 3 do 9 godina, a može se produžiti i na 30 godina. Incidencija u astmi, a posebno u teškoj astmi zasad nije značajnije obrađivana, moguće i zbog rijetkosti ovog sindroma.

## 2.5. LIJEČENJE

Kao što je ranije navedeno, razumijevanje nastanka i mehanizma, fenotipova, okidača, kao i komorbiditeta vrlo je važno za ispravnu strategiju liječenja teške astme. U liječenju, osim kontrole simptoma teške astme (smanjenje simptoma, bez noćnog buđenja i ograničenja u naporu), važno je i smanjenje rizika (uspostavljanje normalne plućne funkcije, preveniranje egzacerbacija, smrti).

Nakon vodiča za definiranje, evaluaciju i liječenje teške astme Radne skupine za tešku astmu Europskog respiratornog društva (ERS) i Američkog torakalnog društva (ATS) objavljenog 2014. (8), GINA je u travnju 2019. objavila strategiju evaluacije i terapije teške za liječenje i teške astme podijeljenu u nekoliko faza, a kako slijedi (98):

1. **POTVRDA DIJAGNOZE** – isključiti diferencijalno dijagnostička stanja. Terapija je prema GINA smjernicama za bolesnike skupine 4 i 5 (14) - kombinacija **ICS i dugodjelujućih beta<sub>2</sub> agonista (LABA)**.
2. **TRAŽITI FAKTORE KOJI POGORŠAVAJU SIMPTOME I KVALITETU ŽIVOTA** poput okidača kod kuće ili na poslu, uključujući pušenje, izloženost alergenima, lijekove poput  $\beta$ -blokatora, NSRA, SABA, kao i depresiju, anksioznost i dr.
3. **OPTIMIZIRANJE TERAPIJE** – potrebno je utvrditi optimalnu dozu lijekova. Prije uvođenja **peroralnih CS** treba upotrijebiti najviše doze ICS (tablica 3.). Preporučuje se uvođenje **tiotropija, antikolinergika dugog djelovanja (LAMA), i leukotrienskih modifikatora/antagoniste leukotrienskih receptora (LM/LTRA)**. U ovoj fazi treba razmotriti i način uporabe lijeka s tehničke strane (pravilno korištenje inhalera, pravilna tehnika udisanja), kao i eventualne druge bolesti i komorbiditete, koje je potrebno liječiti. Također treba otkloniti sve okidače (prekid pušenja, vježbanje uz gubitak tjelesne težine, vakcinacija protiv gripe i sl.).
4. **EVALUACIJA STANJA BOLESTI NAKON 3-6 MJESECI** – ukoliko je astma i dalje nekontrolirana potvrđuje se dijagnoza teške astme. Ukoliko je postignuta dobra kontrola može se započeti sa smanjenjem terapije (također prema GINA smjernicama) - posljedično ukoliko dođe do pogoršanja simptoma – potvrđuje se dijagnoza teške astme i nastavlja se s fazom 5 (dok ukoliko se bolest stabilizira potvrđuje se da se zapravo ne radi o teškoj astmi).
5. **FENOTIPIZACIJA ASTME** i utvrđivanje čimbenika koji doprinose simptomima, kvaliteti života i egzacerbacijama: treba provesti alergološku obradu, detaljnu funkcionalnu obradu uključujući FeNO, CT paranazalnih sinusa, određivanje razine IgE-protutijela, citološki pregled iskašljaja,

bronhoskopiju s bronhoalveolarnim lavatom te, eventualno, biopsiju plućnog parenhima (99). I u ovoj fazi potrebno je ponovno evaluirati diferencijalno dijagnostičke bolesti i komorbiditete te eventualno proširiti terapiju na njihovo liječenje. Utvrđivanje fenotipa teške astme omogućuje individualizirano i učinkovitije liječenje.

Za daljnju terapiju utvrđuje se postoji li Tip2 upala ( $\geq 150 \mu\text{l}$  eo i/ili  $\text{FeNO} \geq 20\text{ppb}$  i/ili eo u sputumu  $\geq 2\%$  i/ili je uzrokovana alergenima, potreba za oralnim CS).

6. **a** - ukoliko se utvrdi da se *ne* radi o Tipu2 upale uputno je ponovno evaluirati dijagnozu, komorbiditete, rizične faktore, revidirati terapiju, razmotriti termoplastiku bronha.

**b** - ukoliko se radi o Tipu2 upale uz ponovnu evaluaciju AERD, ABPA, kroničnog rinosinuitisa, atopičkog dermatitisa – treba RAZMOTRITI USMJERENU **BIOLOŠKU TERAPIJU**.

Primjenjuju se **antileukotrieni i biološki lijekovi (anti-IgE protutijela, anti-IL-5/anti-IL5R, anti-IL4R)**.

Definirani su i parametri koji mogu predvidjeti dobar odgovor astme na terapiju (*u anti-IgE*: krvni eo  $\geq 260/\mu\text{l}++$ ,  $\text{FeNO} \geq 20\text{ppb}+$ , simptomi alergije+, astma u djetinjstvu+; *u anti-IL5*: eo u krvi+++ , više egzacerbacija prošle godine+++ , kasna pojava astme++ , nazalna polipoza++ ; *u anti-IL4R*: viši eo u krvi+++ , viši  $\text{FeNO}+++$  , nazalna polipoza).

7. Ukoliko nema poboljšanja treba razmotriti drugu terapiju, reevaluirati fenotip i opcije liječenja, uključujući dodavanje makrolida.

Ukoliko dođe do dobrog odgovora na T2 terapiju treba REEVALUIRATI STANJE SVAKIH 3-6 MJESECI (kontrola simptoma, egzacerbacije, plućne funkcije, Tip2 komorbiditete, lijekove), razmotriti smanjenje terapije CS.

8. OPTIMIZIRANJE TERAPIJE (kao u točki 3) – a uključuje tehniku inhaliranja, liječenje drugih bolesti i komorbiditeta i dr.

**Terapija monoklonskim anti-IgE antitijelom (omalizumab)** pokazala se učinkovita u znatnom broju slučajeva s teškom alergijskom astmom karakteriziranom visokom razinom IgE-a, bez obzira na inicijalnu razinu eozinofila. U terapiji omalizumabom dolazi i do djelomičnog smanjenja broja eozinofila, a pokazao je i djelovanje u nekih bolesnika s nealergijskom astmom (100).

**Antieozinofilna terapija (anti IL-5 antitijela, anti IL4R)** primjenjuje se u alergijskoj i nealergijskoj eozinofilnoj astmi, usmjerena je protiv IL-5 koji ima glavnu ulogu u sazrijevanju eozinofila u koštanoj srži, migraciji u ciljna tkiva i aktivaciji na mjestu upale. IL-5 antitijela su reslizumab i mepolizumab, dok je benralizumab monoklonsko antitijelo protiv  $\alpha$ -podjedinice receptora za IL-5. Antieozinofilni lijekovi mogu se primijeniti u teškoj astmi s eozinofilijom bez obzira na mehanizam

njezina nastanka (u teškoj alergijskoj astmi, kao i u teškoj eozinofilnoj astmi koja nije posredovana alergenima). U bolesnika s nealergijskom eozinofilnom astmom antieozinofilni lijekovi zasad su jedina dodatna terapijska mogućnost.

Reslizumab (monoklonsko antitijelo protiv IL-5) je vrlo učinkovit lijek, koji značajno nadmašuje učinke inhalacijskih lijekova (15). Uspješno se primjenjuje u teškoj eozinofilnoj astmi u kojoj osim učinkovitog smanjenja eozinofila, poboljšava razinu kontrole bolesti, reducira broj akutnih egzacerbacija (čak i do 50%), produžuje vrijeme do prve egzacerbacije, povisuje kvalitetu života mjerenu standardnim upitnicima te poboljšava plućnu funkciju (101). Osobito je učinkovit u bolesnika s najtežim slikama teške astme (102), s pridruženim komorbiditetima, pa i preosjetljivošću na nesteroidne antireumatike (101).

### 3. ZAKLJUČAK

Komorbiditeti su česti u bolesnika s teškom astmom. Kako se radi o heterogenoj bolesti pojedini komorbiditeti su specifičniji za neke fenotipove teške astme, međutim još uvijek su skromni rezultati ovih istraživanja. Neka od tih stanja nastaju istim patofiziološkim mehanizmima, neki utječu na kontrolu bolesti, fenotip i odgovor na liječenje. Dio se javlja uz astmu bez većeg utjecaja na nju. Još uvijek nisu razjašnjeni svi mehanizmi komorbidnosti, posebice u teškoj astmi.

Komorbiditeti gornjih dišnih putova su najznačajniji, jer koreliraju s težim oblikom bolesti, brojnijim egzacerbacijama i lošijom kvalitetom života. Najvažniji su alergijski rinitis i kronični rinosinusitis koji se povezuju s astmom odnosno donjim dišnim putovima hipotezom zajedničkih dišnih putova ("one airway, one disease") povezanih zajedničkim epitelom i obrambenim mehanizmima. Time se i objašnjava povezanost nealergijske teške astme s alergijskim rinitisom. Kronični rinosinusitis je rizični faktor za teži oblik astme, a uz nosne polipe i preosjetljivost ne aspirin nastaju burni simptomi rinitisa i astme. Uz preklapanje astme i kronične opstruktivne bolesti i opstruktivne noćne apneje, sva ova spomenuta stanja značajno kompliciraju kliničku sliku teške astme i liječenje.

Druga skupina komorbiditeta, poput disfunkcije glasnica ili abnormalnog disanja zahtijevaju punu pažnju u dijagnosticiranju, jer mogu maskirati astmu ili pojačavati respiratorne simptome koji se mogu pripisati astmi, pri čemu dolazi do rizika primjene neadekvatne terapije i predoziranja. Pretilost, bolest gastroezofagealnog refluksa i opstruktivna noćna apneja su međusobno povezani, često koreliraju i rizični su faktori za druge komorbiditete, koji pogoršavaju simptome astme.

I astma može utjecati na neke komorbiditete, npr. uz astmu dolazi do povećanog rizika pojave noćne apneje ili lijekovi za astmu mogu izazvati ili pogoršati gastroezofagealnu refluksnu bolest .

Važno je prepoznati i liječiti sve komorbiditete koji kompliciraju ionako tešku astmu, značajno utječu na kontrolu bolesti i povećavaju broj hospitalizacija, što ujedno astmu čine javnozdravstvenim problemom. Uz specifične terapije usmjerene na liječenje komorbiditeta te standardnu terapiju teške astme, ohrabruju vrlo dobri rezultati novo primjenjivanom terapijom bioloških lijekova (monoklonalna anti Ig-E terapija u alergijskom fenotipu, anti IL-5 terapija u eozinofilnom fenotipu) koja je pokazala značajnu učinkovitost u bolesnika s najtežim oblicima teške astme, s pridruženim komorbiditetima, pa i preosjetljivošću na nesteroidne antireumatike.

## 4. ZAHVALE

Iskreno se zahvaljujem svojoj cijenjenoj mentorici prof. dr. sc. Sanji Popović- Grle što je pristala, i pomogla mi kao mentor na ovome radu te što mi je omogućila da ovaj rad i studij privedem kraju. Hvala Vam na svim savjetima i neizmjernoj potpori.

Posebno hvala mojoj obitelji na podršci i razumijevanju od prvih dana studija.

## 5. LITERATURA

1. World Health Organization. Asthma [Internet] World Health Organization; 2017 [pristupljeno 09.05.2019.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
2. The International Study of Asthma and Allergies [Internet]. ISAAC Phases [pristupljeno 09.05.2019.]. Dostupno na: <http://isaac.auckland.ac.nz/index.html>
3. BERNSTEIN JA, LEVY ML. Clinical asthma: Theory and Practice. Boca Raton: CRC Press; 2014. Str. 337.
4. POPOVIĆ-GRLE S. Epidemiologija i značenje astme. *Medicus*. 2013;22:7-12.
5. MARTINEZ F.D. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. *European Respiratory Journal*. 2007; 29:179-184.
6. TAN DJ, WALTERS EH, PERRET JL, LODGE CJ, LOWE AJ, MATHESON MC, i sur., Age of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9:109-123.
7. MORRIS J.M.: Asthma: updated 07/01/2019. [Internet]. Medscape [pristupljeno 08.05.2019.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/296301-overview#a5>
8. CHUNG K.F., WENZEL S.E., BROZEK J.L., BUSH M., CASTRO M., STERK P., i sur. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343–373.
9. BOUSQUET J, MANTZOURANIS E, CRUZ AA, AÏT-KHALED N, BAENA-CAGNANI CE, BLEECKER ER, i sur. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126:926-938.
10. POPOVIĆ-GRLE S. Teška astma. *Medicus*. 2011;20:169-173.
11. SIROUX V., GARCIA-AYMERICH J. The investigation of asthma phenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;11:393-399.
12. SILVERMAN M, WILSON N. Wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*. 1997;52:936-937.
13. MOORE WC, MEYERS DA, WENZEL SE, TEAGUE WG, LI H, LI X, D'AGOSTINO R Jr, i sur. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315–323.
14. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2018. [pristupljeno 10.05.2019.]. Dostupno na: <http://ginasthma.org>

15. TUDORIĆ N. Reslizumab, nova terapijska mogućnost u bolesnika s teškom eozinofilnom astmom. *Medicus*. 2018;27:107-113.
16. LI X, HOWARD TD, ZHENG SL, HASELKORN T, PETERS SP, MEYERS DA, i sur. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/ DQ regions. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:328–335.
17. MOFFATT MF, GUT IG, DEMENAIŠ F, STRACHAN DP, BOUZIGON E, HEATH S, i sur. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010; 363:1211–1221.
18. HOLGUIN F, BLEECKER ER, BUSSE WW, CALHOUN WJ, CASTRO M, ERZURUM SC, i sur. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1486–1493.
19. DIXON AE, PRATLEY RE, FORGIONE PM, KAMINSKY DA, WHITTAKER-LECLAIR LA, GRIFFES LA, i sur. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:508–515.
20. MIRANDA C, BUSACKER A, BALZAR S, TRUDEAU J, WENZEL SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:101–108.
21. COMHAIR SA, GASTON BM, RICCI KS, HAMMEL J, DWEIK RA, TEAGUE WG, i sur. Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity. *PLoS One*. 2011 May 4;6(5):e18574. doi: 10.1371/journal.pone.0018574
22. LAZARUS SC, CHINCHILLI VM, ROLLINGS NJ, BOUSHEY HA, CHERNIACK R, CRAIG TJ, i sur. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:783–790.
23. TEN BRINKE A, STERK PJ, MASCLEE AA, SPINHOVEN P, SCHMIDT JT, ZWINDERMAN AH, RABE KF, i sur. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2005;26:812–818.
24. WENZEL SE, BALZAR S, AMPLEFORD E, HAWKINS GA, BUSSE WW, CALHOUN WJ, i sur. IL4R alpha mutations are associated with asthma exacerbations and mast cell/IgE expression. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:570–576.
25. HAWKINS GA, ROBINSON MB, HASTIE AT, LI X, LI H, MOORE WC, i sur. The IL6R variation Asp(358)Ala is a potential modifier of lung function in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:510–515.



26. HALDAR P, PAVORD ID, SHAW DE, BERRY MA, THOMAS M, BRIGHTLING CE, i sur. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:218–224.
27. BARLOW JL, MCKENZIE AN. Type-2 innate lymphoid cells in human allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14:397–403.
28. VAN VEEN IH, TEN BRINKE A, GAUW SA, STERK PJ, SONT JK, RABE KF, i sur. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 615–617.
29. SCHLEICH F, BRUSSELLE G, LOUIS R, VANDENPLAS O, MICHILS A, PILETTE C. i sur. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108:1723–32.
30. HAN G, SONGMIN Y, YUANRONG D. Pathological Roles of Neutrophil-Mediated Inflammation in Asthma and Its Potential for Therapy as a Target. *J Immunol Res*. 2017; 2017:1-12.
31. HASTIE AT, MOORE WC, MEYERS DA, WENZEL SE, TEAGUE WG, LI H, i sur. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1028–1036.
32. AL-SAMRI MT, BENEDETTI A, PREFONTAINE D, OLIVENSTEIN R, LEMIÈRE C, NAIR P. i sur. Variability of sputum inflammatory cells in asthmatic patients receiving corticosteroid therapy: a prospective study using multiple samples. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1161–1163.
33. SIMPSON JL, SCOTT R, BOYLE MJ, GIBSON PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006;11:54–61.
34. TLIBA O, PANETTIERI RA. Paucigranulocytic asthma: Uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1287-1294.
35. AARON SD, VANDEMHEEN KL, BOULET LP, MCIVOR RA, FITZGERALD JM, HERNANDEZ P. i sur. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179:1121–1131.
36. GAMBLE J, STEVENSON M, HEANEY LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med*. 2011;105:1308–1315.
37. FITZPATRICK AM, TEAGUE WG, MEYERS DA, PETERS SP, LI X, LI H. i sur. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:382–389.

38. PORSBJERG C, MENZIES-GOW A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology*. 2017;22:651-661.
39. BARDIN P, RANGASWAMY J, Yo SW. Managing comorbid conditions in severe asthma. *Med J Aust*. 2018;209:11-17.
40. TAY TR, RADHAKRISHNA N, HORE-LACY F, SMITH C, HOY R, DABSCHECK E. i sur. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology*. 2016;21:1384–1390.
41. BOULET LP, BOULAY ME. Asthma-related comorbidities, *Expert Rev Res Med*. 2014; 5: 377-393.
42. MOORE WC, MEYERS DA, WENZEL SE, TEAGUE WG, Li H, Li X. i sur. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315–323.
43. WARM K, HEDMAN L, LINDBERG A, LÖTVALL J, LUNDBÄCK B, RÖNMARK. E. Allergic sensitization is age-dependently associated with rhinitis, but less so with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1559–1565.
44. JARVIS D, NEWSON R, LOTVALL J, HASTAN D, TOMASSEN P, KEIL T, i sur. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA 2 LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67:91–98.
45. PRICE DB, SWERN A, TOZZI CA, PHILIP G, POLOS P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy*. 2006;61:737–742.
46. VIGNOLA AM, HUMBERT M, BOUSQUET J, BOULET LP, HEDGECOCK S, BLOGG M, i sur. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59:709–717.
47. SLAVIN RG. Asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:534-537.
48. SCHLEICH F, BRUSSELLE G, LOUIS R, VANDENPLAS O, MICHILS A, PILETTE C, i sur. Direct heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108:1723–1732.
49. LEYNAERT B, NEUKIRCH F, DEMOLY P, BOUSQUET J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:201–205.
50. BRESCIANI M, PARADIS L, DES RA, VERNHET H, VACHIER I, GODARD P, i sur. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107: 73–80.

51. TEN BRINKE A, GROOTENDORST DC, SCHMIDT JT, DE BRUÏNE FT, VAN BUCHEM MA, STERK PJ, i sur. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Apr; 109(4):621-626.
52. CEYLAN E, GENCER M, SAN I. Nasal polyps and the severity of asthma. *Respirology*. 2007; 12:272–276.
53. SENIOR BA, KENNEDY DW. Management of sinusitis in the asthmatic patient. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77:6–15.
54. DENLINGER LC, PHILLIPS BR, RAMRATNAM S, ROSS K, BHAKTA NR, CARDET JC, i sur. Inflammatory and co-morbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:302–313.
55. BUCHHEIT KM, LAIDLAW TM. Update on the Management of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(4):298-304.
56. KOWALSKI ML, ASERO R, BAVBEK S, BLANCA M, BLANCA-LOPEZ N, BOCHENEK G, i sur. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68:1219–1232.
57. KENN K, BALKISSOON R. Vocal cord dysfunction: what do we know? *Eur Respir J*. 2011;37: 194-200.
58. HARDING SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med*. 2003;115:39–44.
59. RYAN NM, GIBSON PG. Extrathoracic airway hyperresponsiveness as a mechanism of post infectious cough: case report. *Cough*. 2008;4:7.
60. GUGLANI L, ATKINSON S, HOSANAGAR A, GUGLANI L. A systematic review of psychological interventions for adult and pediatric patients with vocal cord dysfunction. *Front Pediatr*. 2014;2:82. doi: 10.3389/fped.2014.00082
61. WALSTED ES, HULL JH, SVERRILD A, PORSBJERG C, BACKER V. Bronchial provocation testing does not detect exercise-induced laryngeal obstruction. *J Asthma*. 2017 Jan 2;54(1):77-83.
62. BOULDING R, STACEY R, NIVEN R, FOWLER SJ. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev*. 2016;25:287–294.
63. HORNSVELD HK, GARSSSEN B, DOP MJ, SPIEGEL PI, HAES JC. Double-blind placebo-controlled study of the hyperventilation provocation test and the validity of the hyperventilation syndrome. *Lancet*. 1996;348:154–158.
64. GIBSON PG. Obesity and asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:138–142.

65. SCOTT HA, GIBSON PG, GARG ML, WOOD LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J*. 2011;38:594–602.
66. WOOD LG, GARG ML, GIBSON PG. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1133–1140.
67. BRUNO A, PACE E, CIBELLA F, CHANEZ P. Body mass index and comorbidities in adult severe asthmatics. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:1–7.
68. GIBEON D, BATUWITA K, OSMOND M, HEANEY LG, BRIGHTLING CE, NIVEN R, i sur. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype. *Chest*. 2013;143: 406-414.
69. DIXON AE, PRATLEY RE, FORGIONE PM, KAMINSKY DA, WHITTAKER-LECLAIR LA, GRIFFES LA, i sur. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:508–515.
70. ULRİK CS. Asthma and obesity. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22:69–73.
71. SCOTT HA, GIBSON PG, GARG ML, PRETTO JJ, MORGAN PJ, CALLISTER R, i sur. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy*. 2012;43:36–49.
72. THOMSON NC. Clinical studies of statins in asthma and COPD. *Curr Mol Pharmacol*. 2017; 10: 60–71.
73. LI CY, ERICKSON SR, WU CH. Metformin use and asthma outcomes among patients with concurrent asthma and diabetes. *Respirology*. 2016;21:1210–18.
74. ROGERS L. Role of sleep apnea and gastroesophageal reflux in severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36:461–471.
75. JULIEN JY, MARTIN JG, ERNST P, OLIVENSTEIN R, HAMID Q, LEMIÈRE C, i sur. Prevalence of obstructive sleep apnea–hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:371–376.
76. YIGLA M, TOV N, SOLOMONOV A, RUBIN A, HARLEV D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma*. 2003;40:365–371.
77. TEODORESCU M, BARNET JH, HAGEN EW, PALTA M, YOUNG TB, PEPPARD PE. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. *JAMA*. 2015; 313(2):156-164.
78. SERRANO-PARIENTE J, PLAZA V, SORIANO JB, MAYOS M, LÓPEZ-VIÑA A, PICADO C, i sur. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy*. 2017 May;72(5):802-812. doi: 10.1111/all.13070

79. BUSK M, BUSK N, PUNTENNEY P, HUTCHINS J, YU Z, GUNST SJ, i sur. Use of continuous positive airway pressure reduces airway reactivity in adults with asthma. *Eur Respir J*. 2013;41:317–322.
80. SHAW DE, SOUSA AR, FOWLER SJ, FLEMING LJ, ROBERTS G, CORFIELD J, i sur. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46:1308–21.
81. HEANEY LG, BRIGHTLING CE, MENZIES-GOW A, STEVENSON M, NIVEN RM. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax*. 2010;65:787–794.
82. HARDING SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med*. 2003;115:39–44.
83. GIBSON PG, HENRY R, COUGHLAN JJ. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2003 [pristupljeno 10.05.2019.];2:CD001496. Dostupno na: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001496>
84. KILJANDER T, RANTANEN T, KELLOKUMPU I, KÖÖBI T, LAMMI L, NIEMINEN M, i sur. Comparison of the effects of esomeprazole and fundoplication on airway responsiveness in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Respir J*. 2013;7:281–287.
85. FILIPČIĆ I. Učestalost depresije i utjecaj liječenja depresije na kvalitetu života bolesnika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2008.
86. LUYSTER FS, STROLLO PJ, HOLGUIN F, CASTRO M, DUNICAN EM, FAHY J, i sur. Association between insomnia and asthma burden in the Severe Asthma Research Program (SARP) III. *Chest*. 2016;15:1242–1250.
87. BISACCIONI C, AUN MV, CAJUELA E, KALIL J, AGONDI RC, GIAVINA-BIANCHI P. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics*. 2009;64:769–773.
88. GUPTA S, SIDDIQUI S, HALDAR P, RAJ JV, ENTWISLE JJ, WARDLAW AJ, i sur. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest*. 2009;136:1521–1528.
89. GREENBERGER PA, BUSH RK, DEMAIN JG, LUONG A, SLAVIN RG, KNUTSEN AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:703–708.
90. OGUZULGEN IK, KERVAN F, OZIS T, TURKTAS H. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *South Med J*. 2007;100:468–471.

91. WONG C, JAYARAM L, KARALUS N, MILNE D, TONG C. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. 2012;380:660-667.
92. TAY TR, BOSCO J, GILLMAN A, AUMANN H, STIRLING R, O'HEHIR R, i sur. Coexisting atopic conditions influence the likelihood of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117:29–32.
93. KNUTSEN AP, BUSH RK, DEMAINE JG, DENNING DW, DIXIT A, FAIRS A, i sur. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:280–291.
94. AGBETILE J, BOURNE M, FAIRS A, HARGADON B, DESAI D, BROAD C, i sur. Effectiveness of voriconazole in the treatment of *Aspergillus fumigatus*–associated asthma (EVITA3 study). *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:33–39.
95. VOSKAMP AL, GILLMAN A, SYMONS K, SANDRINI A, ROLLAND JM, O'HEHIR RE, i sur. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:192.
96. GROH M, PAGNOUX C, BALDINI C, BEL E, BOTTERO P, COTTIN V, i sur. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015;26:545–553.
97. GIOFFREDI A, MARITATI F, OLIVA E, BUZIO C. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: An Overview. *Front Immunol.* 2014 Nov 3;5:549. doi: 10.3389/fimmu.2014.00549
98. Global initiative for asthma. GINA Pocket Guide Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients: Diagnosis and Management. [Internet]. 2019. [pristupljeno 16.05.2019.]. Dostupno na: <https://ginasthma.org/difficult-to-treat-and-severe-asthma-guide/>
99. CHUNG KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med.* 2016;279:192–204.
100. SATTLER C, GARCIA G, HUMBERT M. Novel targets of omalizumab in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2017 Jan;23(1):56–61.
101. BRUSSELLE G, GERMINARO M, WEISS S, ZANGRILLI J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;43:39-45. doi: 10.1016/j.pupt.2017.01.011
102. CASTRO M, ZANGRILLI J, WECHSLER ME, BATEMAN ED, BRUSSELLE GG, BARDIN P, i sur. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015 May;3:355-366. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9

## 6. ŽIVOTOPIS

Zovem se Vitorio Vrčić. Rođen sam u Zagrebu, gdje sam pohađao osnovnu školu. Završio sam Opću gimnaziju Tituša Brezovačkog u Zagrebu, nakon čega sam se upisao na Medicinski fakultet. Aktivno sam se godinama bavio tajlandskim boksom i košarkom, službeno nastupajući za klub Medveščak i Zrinjevac. Služim se engleskim jezikom. Dobar sam poznavatelj rada na računalu. Moje područje od interesa je kirurgija, prvenstveno ortopedija.