

# Vrijednost testa za kontrolu astme i frakcije izdahnutog dušičnog oksida u dijagnostici i praćenju astme

---

**Konecki, Liljana**

**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:105:087708>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-02-26**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Liljana Konecki**

**Vrijednost testa za kontrolu astme i frakcije  
izdahnutog dušičnog oksida u dijagnostici i  
praćenju astme**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Liljana Konecki**

**Vrijednost testa za kontrolu astme i frakcije  
izdahnutog dušičnog oksida u dijagnostici i  
praćenju astme**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Liljana Konecki**

**Vrijednost testa za kontrolu astme i frakcije  
izdahnutog dušičnog oksida u dijagnostici i  
praćenju astme**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb-Klinici za plućne bolesti Jordanovac na Odjelu za funkcijsku dijagnostiku srca i pluća pod vodstvom doc.dr.sc.Gordane Pavliše i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

## POPIS KRATICA KORIŠTENIH U TEKSTU

**FEV1** - forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

**FEV1/FVC** – omjer forsiranog ekspiracijskog volumena u 1.sec. i forsiranog vitalnog Kapaciteta - Tiffeneauov indeks

**FVC** – forsirani vitalni kapacitet

**PEF** – (**eng-peack expiratory flow**) – vršni protok zraka

**SZO** – Svjetska zdravstvena organizacija

**ISAAC** – (**eng. International Study of Asthma and Allergies in Childhood**) –  
Međunarodna studija o astmi i alergijama u djetinjstvu

**ICS** – inhalacijski kortikosteroidi

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

**FeNO** – (**eng.Fraction of exhaled nitric oxide**) – frakcija izdahnutog dušičnog oksida

**GINA** – (**eng. Global Initiative for Asthma**) – Globalna inicijativa za astmu

**DLCO** – difuzijski kapacitet pluća

**KOPB** – kronična opstruktivna plućna bolest

**SaO2** – saturacija arterijske krvi kisikom

**SpO2** – periferna kapilarna saturacija kisikom (mjerena pulsним oksimetrom)

**ERS** – (**eng. European Respiratory Society**) – Europsko respiratorno društvo

**FEF25%** - Forsirani ekspiracijski protok pri 25% vitalnog kapaciteta

**FEF50%** - Forsirani ekspiracijski protok pri 50% vitalnog kapaciteta

**FEF75%** - Forsirani ekspiracijski protok pri 75% vitalnog kapaciteta

**PaO2** – parcijalni tlak kisika arterijske krvi

**PaCO2** – parcijalni tlak ugljičnog dioksida arterijske krvi

**HCO3** – bikarbonatni ion

**IgE** – imunoglobulin

**ECP** – eozinofilni kationski protein

# Sadržaj

*Sažetak*

*Summary*

1. UVOD .....	1
1.1. Prevalencija astme .....	1
1.2. Čimbenici rizika .....	2
1.3. Simptomi i dijagnostička obrada .....	4
1.3.1. Testovi plućne funkcije .....	4
1.4. Liječenje .....	11
1.5. Klasifikacija težine bolesti .....	13
1.6. Klasifikacija prema stupnju kontrole .....	14
2. HIPOTEZA .....	16
3. CILJ RADA .....	17
4. METODE .....	17
4.1. Uzorak ispitanika i dizajn ispitivanja .....	17
4.2. Instrumenti .....	18
4.2.1. Test kontrole astme (ACT) .....	18
4.2.2. Frakcija izdahnutog dušičnog oksida (FeNO) .....	19
4.3. Statističke metode .....	20
4.4. Rezultati .....	20
5. RASPRAVA .....	22
6. ZAKLJUČAK .....	31
7. ZAHVALE .....	32
8. LITERATURA .....	33
ŽIVOTOPIS .....	36

## SAŽETAK

### Vrijednost testa za kontrolu astme i frakcije izdahnutog dušičnog oksida u dijagnostici i praćenju astme

Liljana Konecki

**Uvod:** Astma je heterogena kronična upalna bolest dišnih putova s velikim individualnim razlikama u manifestacijama i odgovoru na primijenjeno liječenje. U praćenju bolesti potrebno je redovito procjenjivati stupanj kontrole bolesti što uključuje procjenu kontrole simptoma, rizika nastupa akutnog pogoršanja, mjerenje plućne funkcije, provjeru pravilnosti tehnike inhaliranja lijeka, suradljivosti s liječenjem, otkrivanje komorbiditeta koji doprinose pogoršanju tegoba i kvalitete života. Vrijedan alat za procjenu stupnja kontrole simptoma je upitnik o kontroli astme (ACT). Frakcija izdahnutoga dušikovog oksida (FeNO) neinvazivni je marker upale u astmi i može se koristiti za praćenje upale u dišnim putevima.

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja je odrediti vrijednosti ACT i FeNO testa u procjeni kontrole astme i učinkovitosti terapije, te ocijeniti povezanost rezultata ACT-a i FeNO-a.

**Metode:** U istraživanje je uključeno 39 bolesnika (22 žene (56%) i 17 muškaraca (44%)) prosječne dobi  $51 \pm 16.7$  godina s nekontroliranom astmom prema smjernicama Globalne inicijative za astmu (GINA), što je zahtijevalo intenziviranje liječenja. Svaki je ispitanik samostalno ispunio ACT, te je provedeno FeNO testiranje. Na sljedećem kontrolnom pregledu, koji je uslijedio barem mjesec dana nakon korekcije liječenja, ispitanici su ponovno samostalno ispunili ACT upitnik i provedeno je FeNO testiranje.



**Rezultati:** Prosječna vrijednost ACT prije promjene liječenja iznosila je  $15.5 \pm 5.1$ , a kontrolna vrijednost  $22.5 \pm 3.5$  ( $p < 0.01$ ). Prosječna vrijednost FeNO testa prije promjene terapije iznosila je  $109.2 \pm 63.7$ , a nakon promjene terapije  $59.3 \pm 47.7$  ( $p < 0.01$ ). Nije nađeno statistički značajne povezanosti između rezultata ACT-a i FeNO-a prije promjene terapije ( $p = 0,116$ ), kao ni nakon korekcije terapije ( $p = 0,378$ ).

**Zaključak:** Naše istraživanje je pokazalo da se vrijednosti ACT i FeNO značajno poboljšavaju nakon intenziviranja liječenja astme. Iako nije nađeno značajne povezanosti između vrijednosti ACT-a i FeNO-a, radi se o vrijednim parametrima od kojih svaki mjeri različiti aspekt astme. Njihova kombinacija s drugim kliničkim parametrima omogućuje nam potpuniju procjenu i monitoriranja stupnja kontrole astme.

Ključne riječi: astma, upitnik o kontroli astme, frakcija izdahnutoga dušikovog oksida

## SUMMARY

### Value of asthma control and fraction of exhaled nitric oxide in diagnosis and monitoring of asthma

Liljana Konecki

#### ABSTRACT

**Introduction:** Asthma is a heterogeneous chronic airway inflammatory disease with large individual differences in manifestations and treatment response. In the disease monitoring, it is necessary to regularly assess the degree of symptom control, future risk of adverse outcomes, lung function, inhaler technique, medication adherence, and to detect comorbidities that can contribute to symptom burden and poor quality of life. A valuable tool for assessing the degree of symptom control is the Asthma Control Test (ACT). Fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) is a noninvasive method which enables to evaluate the degree of airway inflammation in asthma.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the values of ACT and FeNO in assessing asthma control and treatment efficacy, and to evaluate the correlation between ACT and FeNO results.

**Methods:** The study included 39 patients (22 women (56%) and 17 men (44%)), average age of  $51 \pm 16.7$  years with uncontrolled asthma according to the Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), who required step-up treatment. Each subject completed the ACT and FeNO testing was performed. At the follow-up visit, which occurred at least one month after the treatment correction, ACT and FeNO testing were repeated.

**Results:** The mean initial ACT value was  $15.5 \pm 16.7$ , and the mean control ACT value was  $22.5 \pm 3.5$  ( $p < 0.01$ ). The mean initial FeNO test value was  $109.2 \pm 63.7$  ppb and the mean control FeNO value was  $59.3 \pm 47.7$  ppb ( $p < 0.01$ ). No statistically significant correlation was found between initial and control ACT and FeNO results ( $p = 0.116$  and  $0.378$ , respectively).

**Conclusion:** Our study has shown that ACT and FeNO values improved significantly after step-up treatment. Although no significant correlation was found between ACT and FeNO values, those are valuable parameters, each measuring a different aspect of asthma. Their combination, together with other clinical data, allows better assessment and monitoring of asthma.

.

Keywords: asthma, Asthma Control Test, Fraction of exhaled nitric oxide

## 1. UVOD

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova u kojoj sudjeluju brojne upalne i konstitutivne stanice te različiti upalni posrednici. Bolest se klinički manifestira ponavljajućim napadajima „piskanja, zaduhe, pritiska u prsima i kašlja. Ovi su napadaji obično udruženi s difuznom varijabilnom opstrukcijom dišnih putova koja je najčešće reverzibilna, bilo spontano ili uz liječenje. Navedena upala uzrokuje hiperreaktivnost dišnih putova na različite podražaje, a u nekih bolesnika rezultira trajnim morfološkim promjenama struktura dišnih putova što uzrokuje određeni stupanj ireverzibilne bronhoopstrukcije (1).

### 1.1. Prevalencija astme

Prevalencija astme u svijetu danas se kreće između 1-18%, ovisno o zemljopisnim područjima (2). Smatra se da postoji 300 milijuna oboljelih, a da će 2020.god biti 400 milijuna bolesnika s astmom (3). Nova istraživanja Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) našla su da srednja svjetska prevalencija astme iznosi 4,5%. Rezultati studije ISAAC provedene u više županija Hrvatske pokazuju da pripadamo zemljama s nižom do srednje visokom prevalencijom astme, od 5 do 8% u dobi od 14 godina. Posljednjih desetljeća prati se porast broja oboljelih od astme, do 50% svakih 10 godina. Nedavna istraživanja pokazuju da je daljnji porast prevalencije astme zaustavljen, barem u zemljama s visokom prevalencijom. Prema troškovima zdravstvenog novca smatra se da je astma na 5. mjestu. Mortalitet od astme nije visok (0,23/100.000 stanovnika) i smanjuje se u posljednjih 30-ak godina, ali je većinom mogao biti spriječen. Danas se smatra da je 1 od 250 smrti u svijetu uzrokovana astmom (4). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) provela je svoj upitnik (World Health Survey, WHS) na 178.215 ispitanika u 70 zemalja. Smatralo se da bolesnik ima astmu ako je pozitivno odgovorio na jedno od tri pitanja koja su se odnosila na posljednjih 12 mjeseci života. Pitanja su bila: imate li dijagnozu astme postavljenu od liječnika, uzimate li lijekove za astmu i imate li piskanje (sviranje) u prsima. Iz ovog istraživanja proizišao je rezultat da globalna prevalencija astme iznosi 4,5% (5). Navedena studija prepoznaje kao velik problem što su 24%

bolesnika s astmom pušači. Upravo pušenje smatra se jednim od glavnih problema u neuspjehu smanjenja zdravstvenih troškova povezanih s astmom (4).

Astma se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi. Posljednjih godina bilježi se veća pojavnost astme u odraslih. S pravom se postavlja pitanje, radi li se o povećanoj dijagnostičkoj aktivnosti i promijenjenoj dijagnostičkoj praksi ili o stvarnoj povećanoj učestalosti bolesti.

## **1.2. Čimbenici rizika**

Čimbenici rizika za razvoj astme mogu se podijeliti u dvije skupine: genski čimbenici (atopija) i čimbenici iz okoline (alergeni, virusne infekcije, profesionalna izloženost, pušenje, zagađenost zraka), a klinički manifestna bolest najčešće nastaje interakcijom tih čimbenika (6).

Prema smjernicama za astmu (GINA 2019), astma heterogena bolest, u čijoj podlozi mogu biti različiti patofiziološki procesi. Razlikujemo brojne demografske, kliničke i patofiziološke karakteristike, koje čine različite fenotipove astme. Kod bolesnika s težom astmom, dostupna je terapija temeljena na fenotipovima astme. Međutim, do danas nije nađena poveznica između specifičnih patoloških obilježja i određenih kliničkih obrazaca ili odgovora na terapiju. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razumjela klinička važnost fenotipova u klasifikaciji astme. Mnogi su klinički fenotipovi astme identificirani, a najčešći su:

**ALERGIJSKA ASTMA** je najprepoznatljiviji fenotip astme koji se najčešće detektira u djetinjstvu. Često bolesnik ili članovi njegove obitelji pate od ekcema, alergijskog rinitisa, alergije na hranu i lijekove. Analiza sputuma prije terapije često pokazuje eozinofilnu upalu. Pacijenti s ovim fenotipom astme uglavnom dobro reagiraju na terapiju inhalacijskim kortikosteroidima.

**NEALERGIJSKA ASTMA.** Određeni broj bolesnika ima astmu koju ne možemo povezati s alergijom. U sputumu ovih bolesnika možemo naći neutrofile, eozinofile ili ponekad tek mali broj upalnih stanica. Često treba dugotrajna terapija inhalacijskim kortikosteroidima da bi se postigao učinak.

ASTMA S KASNIM POČETKOM. Kod određenog broja ljudi, najčešće žena, astma se prvi puta manifestira u odrasloj dobi. Oni najčešće nemaju alergiju, a njihovo liječenje zahtijeva visoke doze kortikosteroida ili su relativno refraktorni na terapiju kortikosteroidima. Okupacijsku astmu (astma nastala kao posljedica izlaganja na radnome mjestu), treba biti isključiti kod ove skupine bolesnika.

ASTMA S TRAJNIM OGRANIČENJEM PROTOKA ZRAKA. Pacijenti s dugogodišnjom astmom mogu imati smanjeni protok zraka koji može biti trajan ili nepotpuno reverzibilan. To je posljedica remodeliranja dišnih putova.

ASTMA KOD PRETILIH. Pretili bolesnici s astmom imaju izražene respiratorne simptome i neznatnu eozinofilnu upalu (2).

Alergija je posredovana IgE protutijelima, a najčešća je alergija na grinje, plijesan, životinjsku dlaku, kućnu prašinu, pelud trava, drveća i korova. Pelud ambrozije jedan je od najjačih poznatih alergena. Tijekom godina može se povećati spektar alergena. Obiteljska anamneza je često pozitivna. Dijagnoza alergije potvrđuje se različitim dijagnostičkim postupcima i testiranjima:

- Kožna testiranja (prick, scratch, intradermalni testovi)
- Krvne pretrage (određivanje imunoglobulina E - IgE, eozinofilnog kationskog proteina – ECP, broja eozinofila)
- Bris nosa na eozinofile
- Pregled sputuma na eozinofile
- Provokacijski testovi

Da bi se alergija razvila osoba mora imati sklonost razvoju alergija (genetski čimbenik) i biti izložena nekom okolinskom čimbeniku - alergijskoj tvari. U prilog djelovanju genetskog čimbenika govori podatak o češćem pojavljivanju bolesti kod djece roditelja koji imaju neku alergijsku bolest. Ako od alergijske bolesti boluje jedan od roditelja rizik pojave alergije kod njihove djece je 20%, a ako oba roditelja imaju alergijsku bolest, taj rizik dostiže 70% (7).

Kod velikog broja bolesnika oboljelih od astme javlja se bronhoopstrukcija u naporu. Smatra se da je uzrok tome gubitak tekućine i topline u dišnim putovima. Do bronhoopstrukcije dolazi 5-15 min nakon napora.

### **1.3. Simptomi i dijagnostička obrada**

Oboljeli od astme suočavaju se s brojnim poteškoćama i posljedicama, koje se reflektiraju na opće fizičko, psihičko i socijalno stanje, odnosno kvalitetu života.

Simptomi su rezultat bronhoopstrukcije koja može biti uzrokovana bronhospazmom, pojačanom mukoznom sekrecijom i edemom sluznice dišnih putova. Prepoznavanje simptoma i dijagnostički postupci temelj su za postavljanje dijagnoze astme.

Anamnestički podaci uključuju: kliničke simptome, dob u kojoj se javila bolest, učestalost i težinu napadaja, podatke o prijašnjem liječenju i drugim bolestima, podatke o dnevnoj fluktuaciji simptoma, utjecaju napora i okolišnih čimbenika na pojavu simptoma (hladnoća, suh zrak, dim cigareta, onečišćeni zrak, prašina, parfemi), poboljšanju tegoba nakon promjene okoliša (profesionalna astma). Važni su podaci o alergiji, atopiji, ekcemu, alergijskom rinitisu ili nazalnim polipima, kao i podaci o pojavi bolesti kod drugih članova obitelji.

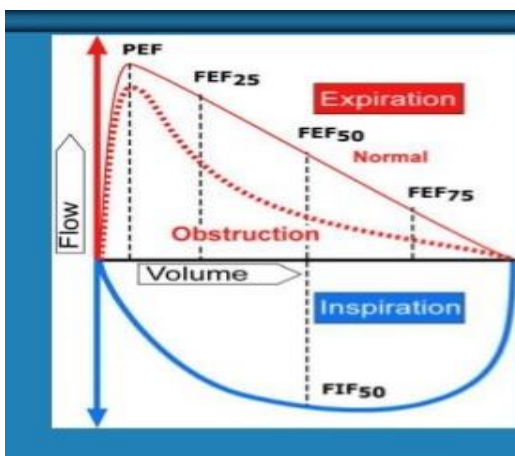
Fizikalni pregled uključuje procjenu općeg izgleda, gornjih dišnih putova, pregled kože i sluznice, auskultaciju pluća, palpaciju i perkusiju prsnog koša. Kod blagog bronhospazma piskanje se čuje u forsiranom izdisaju. Jači stupanj bronhokonstrikcije uzrokuje čujno piskanje pri udisaju i izdisaju koji je produžen. Kod teškog bronhospazma dišni šumovi postaju tiši, bolesnici počinju koristiti pomoćnu dišnu muskulaturu, podižu ramena, ekspiratorna faza disanja je značajno produžena (inspiratorno/ekspiratorni omjer 1:3), frekvencija disanja veća je od 30/min, srčana frekvencija veća jod 120/min, bolesnik je cijanotičan, agitiran, zbunjen. Ovi simptomi upućuju na postupno zatajenje disanja.

#### **1.3.1. Testovi plućne funkcije**

Testovi plućne funkcije uključuju spirometriju i krivulju protok-volumen, farmakodinamski test, frakciju izdahnutog dušičnog oksida (FeNO), difuzijski kapacitet

pluća (DLCO), analizu respiratornih plinova iz arterijske krvi, pletizmografiju, pulsnu oksimetriju i spiroergometriju. Vrijednosti plućne funkcije koji iznosi 80% - 120% od očekivane vrijednosti smatraju se urednima, pri čemu treba uspoređivati dobivene rezultate testiranja s ranijim bolesnikovim nalazima i poznavati bolesnikove najbolje postignute vrijednosti (bez obzira na nalaze unutar urednih vrijednosti). Važno je napomenuti kako rezultati plućne funkcije u velikoj mjeri ovise o suradnji bolesnika s tehničarem koji izvodi testiranje, uloženom naporu, te o dobroj upućenosti bolesnika u način izvođenja testa.

Spirometrijsko mjerenje plućne funkcije je osnovna metoda dijagnosticiranja poremećaja ventilacije, određivanja stupnja oštećenja plućne funkcije, procjene težine bolesti, praćenja tijeka same bolesti i učinka liječenja. Koristi se u procjeni štetnog učinka izloženosti onečišćenom okolišu ili radnoj okolini i u procjeni radne sposobnost. Spirometrija je fiziološki test – mjeri količinu zraka koju pojedinac udahne ili izdahne u jedinici vremena. Njome mjerimo statičke i dinamičke plućne volumene, kapacitete i protoke: vitalni kapacitet (VC), forsirani vitalni kapacitet (FVC), forsirani ekspiratorni volume u 1. sekundi (FEV1), Tiffeneauov indeks (FEV1/FVC), vršni ekspiratorni protok (PEF), forsirani ekspiratorni protok pri 25% FVC-a (FEF25), forsirani ekspiratorni protok pri 50% FVC-a (FEF50) i forsirani ekspiratorni protok pri 75% FVC-a (FEF75).



Slika 1. Krivulja protok-volumen. Dostupno na: <http://www.slideshare.net>



Izmjerene vrijednosti prikazujemo kao krivulja protok-volumen ili kao krivulja volumen-vrijeme. Ona je ključni test za 80% plućnih bolesnika, jer bez spirometrije nema dijagnoze opstruktivnih plućnih bolesti (astme i kronične opstruktivne plućne bolesti - KOPB-a). Osim spomenute pripreme bolesnika, preduvjet za ispravno obavljanje spirometrije je dobro održavan i redovito kalibriran spirometer i provjeren unos podataka o bolesniku (tj. težina, visina, spol, dob). Pretraga se smije obaviti najmanje 1 sat nakon pušenja, 2 sata nakon obroka, 4 sata nakon konzumacije alkohola i 30 minuta nakon fizičke aktivnosti. Bolesnik za vrijeme pretrage ne smije imati tijesnu odjeću. Prije početka izvođenja testa potrebno je isključiti akutna upalna stanja dišnih putova i utvrditi da ne postoji kontraindikacija za testiranje. Spirometriju je kontraindicirano provoditi ako bolesnik: ima hemoptize, glaukom, nereguliranu arterijsku hipertenziju, torakalnu, cerebralnu ili abdominalnu aneurizmu, 2 tjedna nakon drenaže prsišta radi pneumotoraksa, nestabilnu anginu pektoris, 3 mjeseca nakon preboljelog infarkta miokarda, akutnu srčanu dekompenzaciju – New York Heart Association (NYHA) funkcijskog statusa 4, tjedan dana nakon torakalnog ili abdominalnog operativnog zahvata, 3 tjedna nakon oftalmološkog zahvata, najmanje 3 tjedna nakon preboljele plućne embolije ili ako postoji sumnja na ovu bolest, u pacijenta s poviješću sinkopa povezanih s prisilnim izdisanjem, mučninom, boli ili povraćanjem. Tehničar mora biti detaljno upoznat s pravilnim načinom izvođenja spirometrije prema smjernicama Europskog respiratornog društva (eng. European Respiratory Society; ERS) i osnovama tumačenja nalaza. Potrebno je dobiti 3 prihvatljive krivulje (u 3 kontrolne točke), a od njih izdvojiti 2 ponovljive (najbolja i sljedeća najbolja u kojima razlika u FEV1 i u FVC nije veća od 150 ml, odnosno 5%). Za interpretaciju se odabire krivulja koja ima veći zbroj FEV1 i FVC. To je početna funkcionalna procjena pri uvođenju dijagnoze astme, te se provodi prije početka inicijalne terapije zbog utvrđivanja prisutnosti i težine bronhoopstrukcije.

Zlatni standard u dijagnostici astme je spirometrija s farmakodinamskim testom kojim mjerimo bronhoopstrukciju i njezinu reverzibilnost. Potvrda reverzibilnosti značajna je u postavljanju dijagnoze, iako odsutnost reverzibilnosti ne isključuje moguću dijagnozu. Za testiranje reverzibilnosti standardizirana doza salbutamola je 4 udaha od 100 mcg, odnosno ukupna primljena doza od 400 mcg (8). Nakon primjene salbutamola, a prije ponavljanja spirometrije, mora proći 20 minuta. Bronhodilatatore treba ukinuti prije

testiranja i to:  $\beta_2$ -agoniste kratkog djelovanja 6 h ranije (npr. salbutamol); antikolinergike kratkog djelovanja 8 h ranije (npr. Ipratropij); derivate ksantina 12–36 h ranije (npr. teofilin);  $\beta_2$ -agoniste dugog djelovanja 24 h ranije (salmeterol i formoterol); a antikolinergike dugog djelovanja 48 h ranije (npr. Tiotropij). Znakovi opstrukcije dišnih putova prije inhalacije bronhodilatatora su: smanjen forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ) i smanjen omjer  $FEV_1$  prema forsiranom vitalnom kapacitetu ( $FEV_1/FVC$ ). FVC također može biti snižen. Mjerenje plućnih volumena može otkriti povećanje rezidualnog kapaciteta zbog zarobljenog zraka. Poboljšanje  $FEV_1 > 12\%$  i  $> 0,2$  L nakon primjene bronhodilatatora, potvrđuje reverzibilnu bronhoopstrukciju.

Za praćenje plućne funkcije izvan liječničke ordinacije, kao i za praćenje njezine varijabilnosti, koristi se mjerač vršnog protoka zraka (eng. peak expiratory flow, PEF) koji se još naziva vršni ekspiratorni protok zraka (eng. peak expiratory flow rate, PEFR). Dnevna varijabilnost  $> 20\%$  karakteristična je za astmu.

Bronhprovokacijsko testiranje metakolinom ili histaminom može biti korisno kada su vrijednosti spirometrije uredne ili granične, ako su simptomi povremeni ili uzrokovani naporom. Ovaj test pomaže u potvrđivanju hiperreaktivnosti dišnih putova, a negativan nalaz najčešće isključuje dijagnozu astme. Doza metakolina postupno se povećava do 16 mg/mL. Pad  $FEV_1$  za 20% upućuje na hiperreaktivnost bronha. Kontraindikacija za testiranje je opstrukcija uz  $FEV_1 < 65-70\%$  očekivane vrijednosti prije početka testa.

FeNO testom dokazujemo upalu bronhalne sluznice. Koncentracija NO u izdahnutom zraku povišena je kod bolesnika s astmom i korelira s aktivnošću upale, raste u periodima akutnog pogoršanja i smanjuje se uz liječenje protuupalnim lijekovima. To je neinvazivni biomarker upale u dišnim putovima. Nije specifičan samo za astmu, pa se tako povišene vrijednosti FeNO-a nalaze i u oboljelih od sarkoidoze, u egzacerbaciji KOPB-a, virusnim infekcijama dišnog sustava, ali i nakon uzimanja hrane bogate nitratima, eozinofilnom bronhitisu, alergijskom rinitisu, atopiji, ekcemu. U oboljelih od cistične fibroze i plućne hipertenzije, kao i kod pušača, vrijednosti su snižene. Vrijednosti FeNO nisu povišene astma fenotipu kojeg nazivamo neutrofilna astma. Vrijednosti FeNO-a se izražavaju u ppb (eng. parts per billion) (9). Pozitivni aspekti ove metode su neinvazivnost i lakoća izvođenja. Međutim, visoki troškovi i dalje sprječavaju njegovu široku upotrebu u

uslugama javnoga zdravstva (10). Indiciran je kod suspektne astme koja ima urednu spirometriju i za praćenje aktivnosti bolesti.

DLCO najčešće se mjeri metodom jednog udaha (eng. single breath) pri čemu se koristi niska koncentracija ugljičnog monoksida i inertni plin, uglavnom helij. Ovom metodom procjenjuje se učinkovitost prijenosa iz alveola na hemoglobin u eritrocitima. Prenesena količina kisika ovisi o alveokapilarnoj membrani, njezinoj debljini i razlici tlaka između alveolarnih plinova i venske krvi. Budući da je difuzijski kapacitet za kisik teško mjeriti neposredno, u testu se koristi ugljični monoksid. Snižene vrijednosti difuzije nalazimo kod restriktivnih intersticijskih plućnih bolesti, emfizema (radi smanjenja alveolarne površine), patologije plućnih krvnih žila, kongestivnog zatajenja srca. Indiciran je kod evaluacija dispneje.

Pulsna oksimetrija je neinvazivno mjerenje zasićenja krvi kisikom ( $SpO_2$ ). Izražava se u postocima, a normalne vrijednosti kreću se 95-100% u mirovanju. Pulsni oksimetar određuje vrijednosti  $SpO_2$  tako da odašilje crvene i infracrvene zrake u krvne žile i mjeri promjene u apsorpciji svjetla tijekom ciklusa pulsacije. Koristi se kao orijentacijsko mjerenje zasićenosti krvi kisikom, a korelacija s izmjerenim zasićenjem arterijske krvi kisikom ( $SaO_2$ ) je vrlo dobra, unutar 5%. Rezultati mogu biti manje precizni u pacijenata s izrazito pigmentiranom kožom, lakiranim noktima, u onih s aritmijom ili hipotenzijom, u kojih amplitude signala može biti snižena.

Preciznije određivanje respiratornih plinova u mirovanju dobiva se analizom arterijske krvi. Iz uzorka arterijske krvi analiziraju se dišni plinovi i acido-bazni status. Ova pretraga služi za procjenu respiratornih bolesti, metaboličkog stanja organizma, procjenu odgovora terapije kisikom, omogućuju lakše i točnije postavljanje dijagnoze. Obično se punktira a. radialis, brahijalis ili femoralis. Služi za precizno određivanje tri osnovna parametra: parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi ( $PaO_2$ ), parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida ( $PaCO_2$ ) i pH krvi.

$PaO_2$  odraz je sposobnosti organizma da prenese kisik iz zraka u krv. U zdravih mladih ljudi, na razini mora,  $PaO_2$  je između 85 i 100 mmHg. Vrijednosti blago padaju s dobi i u dobi od 70 godina normalno iznose oko 80 mmHg. Ako je  $PaO_2$  manji od ovih vrijednosti govorimo o hipoksemiji, a smanjenu vrijednost  $PaO_2$  u tkivu zovemo hipoksija.  $SaO_2$

veću od 96% smatramo normalnom. U stanju kronične hipoksemije značajnom hipoksijom smatramo ako je  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg, te  $\text{SaO}_2 < 90\%$ . Disocijacijska krivulja oksihemoglobina je korisna u razmatranju hipoksemije. Ona je sigmoidnog oblika. Krivulja je u svom početnom dijelu jako strma i male promjene u parcijalnom tlaku kisika čine dramatičnih promjena u sadržaju kisika u krvi. Prosječna vrijednost  $\text{PaO}_2$  u venskoj krvi je oko 40 mmHg, a saturacija venske krvi kisikom je oko 75%. Dakle, pri ovako niskim vrijednostima tlaka kisika, već će male promjene u tlaku rezultirati značajnim poboljšanjem saturacije. Nasuprot tome, pri vrijednostima tlaka kisika većim od 60-70 mmHg velike promjene u tlaku rezultiraju malim promjenama u saturaciji. Taj podatak nam je od važnosti pri primjeni terapije kisikom kada su nam ciljane vrijednosti oko 90%.

Normalne vrijednosti  $\text{PaCO}_2$  su između 35 i 45 mmHg. Ako je  $\text{PaCO}_2 < 45$  mmHg, govorimo o hiperkapniji. Hiperkapnija je posljedica različitih stanja koja su karakterizirana hipoventilacijom (restriktivne bolesti prsnog koša, uznapredovali KOPB, različite neuromuskularne bolesti, poremećaj svijesti). Ako je  $\text{PaCO}_2 < 35$  mmHg govorimo o hipokapniji. Ona je uvijek posljedica hiperventilacije. Hiperventilacija može biti posljedica bolesti pluća (npr. plućni edem ili embolija), srca (npr. kongestivno srčano zatajenje), metaboličkog poremećaja (npr. ketoacidoza), lijekova (ASK, progesterone), bolesti centralnog živčanog sustava (npr. infekcija, tumor, krvarenje, povišeni intrakranijalni tlak).

Generalno govoreći normalni pH je između 7,35 – 7,45.

Vrijednosti pH ispod 7,35 označavaju acidozu, a iznad 7,45 alkalozu.

ROME pravilo (Respiratory Opposite Metabolic Equal) znači:

Respiratorni poremećaji pomiču parametar  $\text{PaCO}_2$  u suprotnom pravcu od pH, što znači: pada  $\text{PaCO}_2$  - raste pH.

Metabolički poremećaji pomiču parametar  $\text{HCO}_3$  u istom pravcu kao pH, što znači: raste  $\text{HCO}_3$  - raste pH.

Respiracijska insuficijencija nastaje kada se javi manjak kisika u arterijskoj krvi.

PARCIJALNA respiracijska insuficijencija karakterizirana je hipoksemijom.

GLOBALNA respiracijska insuficijencija karakterizirana je istovremeno prisutnom hipoksijom i hiperkapnijom, odnosno retencijom ugljičnog dioksida - uz pad vrijednosti kisika dolazi i do porasta ugljičnog dioksida.

Prije punkcije radijalne arterije radi se Allenov test za uvid u intraarterijsku kolateralnu cirkulaciju. Istovremeno se pritiskom prsta prekidaju radijalni i ulnarni puls dok ruka ne pobjedi. Pritisak na ularnoj arteriji popuštamo, a radijalna arterija ostaje pritisnuta. Ako unutar sedam sekundi nakon oslobađanja ularnog pulsa ruka pocrveni, protok kroz ularnu arteriju adekvatan.

Za mjerenje statičkih plućnih volumena, otpora u dišnim putovima i procjenu hiperinflacije služi pletizmografija. Izvodi se u kabini po Boylovu zakonu, koji kaže da je umnožak volumena i tlaka konstantan uz istu temperaturu.

Mjerenje plućnih volumena potrebno je za dijagnosticiranje opstruktivne ili restriktivne bolesti, procjenu respiratornih simptoma, praćenje napredovanja bolesti, dokumentiranje učinka terapijskih intervencija i identificiranje peri-proceduralnih rizika (5).

Spiroergometrija je metoda procjene respiratorne, cirkulatorne i metaboličke funkcije pri fizičkom opterećenju koje se izvodi na bicikl - ergometru ili pokretnoj traci. Cilj je postići u organizmu razinu stresa kod kojeg dolaze do izražaja poremećaji koji se ne mogu raspoznati u mirovanju (11). Testira se do submaksimalnog napora (85-90% očekivane maksimalne srčane frekvencije). Spirometrija se ponavlja tijekom 15-30 minuta nakon napora.

Spiroergometrija ima širok raspon indikacija:

- procjena tolerancije napora
- procjena nedijagnosticirane intolerancije napora
- procjena bolesnika s kardiovaskularnim bolestima
- procjena bolesnika s respiratornim bolestima
- specifične kliničke indikacije (preoperativna priprema, procjena tjelesnog oštećenja, procjena za transplantaciju srca i pluća, procjena stupnja opterećenja i napatuk za plućnu rehabilitaciju, procjena terapijskog odgovora i progresije bolesti).

Kod procjene bolesnika bronhospazmom prouzročenim naporom, definirana granična vrijednost za pozitivnost testa jest pad FEV1 za 15% nakon napora.

#### 1.4. Liječenje

Cilj liječenje astme je smanjiti simptome, održati plućnu funkciju, poboljšati kvalitetu života, smanjiti hiperreaktivnost bronha, postići kontrolu upale u dišnim putovima, uz minimalnu dozu lijeka smanjiti broj i težinu egzacerbacija, spriječiti nastanak trajnog oštećenja plućne funkcije, te smanjiti smrtnost. Liječenje je nefarmakološko i farmakološko.

Nefarmakološko liječenje astme podrazumijeva izbjegavanje pokretača astme (trigera), kontrolu okoliša, izbjegavanje duhanskog dima i imunoterapiju (koja će utjecati na smanjenje trajanja, intenzitet i učestalosti simptoma, potrebu za antiastmaticima i poboljšanje hiperreaktivnosti).

Kod bolesnika kod kojih se prepozna pogoršanje simptoma osobito dispneje i umora, pogoršanje stupnja tolerancije napora, povećanje broja hospitalizacija, mišićna disfunkcija, neadekvatna eliminacija sekreta iz dišnih putova, depresija ili tjeskoba, fizička neaktivnost, problemi vezani uz prehranu i štetne navike (pušenje), preporučuje se program plućne rehabilitacije. Na temelju sveobuhvatne procjene svakog bolesnika određuju se individualne vježbe i edukacija bolesnika o bolesti i promjeni ponašanja u svrhu postizanja boljeg fizičkog i psihičkog stanja. Trajanje rehabilitacije je 3 - 6 tjedana, a bolesnici se upoznaju sa:

- relaksacijom - ona je temelj respiratornih vježbi
- treningom gornjih i donjih ekstremiteta
- vježbama snage i izdržljivosti dišne muskulature
- dijafragmalnim disanjem
- principom uštede energije
- drenažnim položajima i tehnikama iskašljavanja
- tehničkim pomagalicama za disanje
- nordijskim hodom i hodom po stepenicama

- inhalatornom tehnikom
- važnošću prestanka pušenja
- kako se nositi s pogoršanjem bolesti
- strategijama za smanjenje zaduhe
- pravilnom prehranom i korekcijom tjelesne težine.
- Pruža im se psihološka podrška

Svrha je promijeniti životne navike u svrhu poboljšanja kvalitete života, postići poboljšanje parametara plućne funkcije, bolje toleriranje napora, smanjiti simptome anksioznosti, stresa i depresije. Mada fizička aktivnost može u nekih bolesnika pojačati simptome, vježbanje je iznimno važno za bolesnike oboljele od astme. Ako se simptomi astme pogoršavaju tijekom fizičke aktivnosti, to može biti znak loše kontrole bolesti

Potrebno je:

- postepeno povećavati fizičku aktivnost
- brzdjelujući bronhodilatator imati uvijek uz sebe
- ako nastupe simptomi astme, navrijeme prekinuti fizičku aktivnost
- potrebno je savjetovati se sa svojim liječnikom o optimalnom izboru sporta.

Edukacija bolesnika jedan je od najvažnijih oblika liječenja.

Farmakološko liječenje astme kod odraslih ima za cilj smanjiti simptome ili ih potpuno ukloniti, održati plućnu funkciju te smanjiti broj egzacerbacija uz minimalnu dozu lijeka. Glavne karakteristike astme su suženje dišnih putova i prisustvo trajne upale, pa sukladno tome lijekove za liječenje astme dijelimo na dvije osnovne grupe: simptomatske lijekove (bronhodilatatore) i temeljne (protuupalne) lijekove. Dobra ili potpuna kontrola astme moguća je uz odgovarajuću kombinaciju ovih lijekova.

Za brzo otklanjanje simptoma koriste se simpatikomimetici (selektivni beta-2 agonisti). Potreba za dodatnim uzimanjem brzdjelujućih  $\beta_2$ -agonista, dobar je pokazatelj kontrole astme. Pacijenti su često dobro informirani kako se česta upotreba ovih lijekova ne preporučuje, iako je malo njih svjesno činjenice da su brzdjelujući  $\beta_2$ -agonisti, uzeti više od jednom ili dva puta tjedno, znak loše kontrole astme (2). Uglavnom se koristi salbutamol (prepisuje se po potrebi).

Temeljni lijekovi kojima se danas daje prednost u liječenju astme su inhalacijski kortikosteroidi (ICS), koji u niskim dozama izazivaju vrlo rijetke nuspojave, dok je visoka doza ili dugotrajna upotreba ICS-a povezana s povećanim rizikom od sistemskih nuspojava. Zato su preporuke da njihova primjena bude postupna uz povećanje doze do zadovoljavajuće kontrole bolesti. Njihova primjena određuje se prema težini bolesti, odnosno učestalosti simptoma i vrijednostima plućne funkcije.

### **1.5. Klasifikacija težine bolesti**

Trenutna se ozbiljnost astme procjenjuje retrospektivno prema razini terapije koja je potrebna za kontrolu simptoma i pogoršanja. Ona se može procijeniti tek kada je bolesnik već neko vrijeme na redovitoj terapiji lijekovima za kontrolu bolesti, te kada je određena minimalna učinkovita razina terapije. Težina bolesti nije nepromjenjiva vrijednost, već se mijenja tijekom mjeseci ili kroz godine.

Klasifikacija težine astme (prema GINA 2019.):

**BLAGA ASTMA** je astma dobro kontrolirana ili samo povremenom primjenom lijeka za kontrolu astme (kontrolera), ili redovitom primjenom kontrolera u niskoj dozi (npr. niska doza inhalacijskog kortikosteroida, antagonista leukotrienskih receptora ili kromnima).

**UMJERENA ASTMA** je astma dobro kontrolirana niskom dozom kombinacije inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg beta-2 agonista.

**TEŠKA ASTMA** je astma koja nije kontrolirana unatoč redovitom korištenju maksimalne terapije i liječenju različitih faktora, ili koja se pogoršava ako se maksimalna terapija pokuša smanjiti.

Astma je heterogena bolest s velikim individualnim razlikama u manifestacijama i odgovoru na primijenjeno liječenje, pa je u nastavku liječenja koristan pristup koji akceptira te razlike. Terapijske odluke kliničara trebaju se temeljiti na poznavanju prirodnog tijeka bolesti, mehanizama djelovanja pojedinih lijekova ali i razumijevanju stanja, želja i mogućnosti samog bolesnika. Sukladno tomu bolesnik može i treba aktivno



sudjelovati u liječenju svoje bolesti, a liječnik je dužan poticati i kontrolirati njegovu suradljivost te omogućiti redovito praćenje uspjeha liječenja (1).

U najnovije vrijeme u liječenju bolesnika s teškom astmom primjenjuju se biološki lijekovi. Teži oblici astme češći su u starijih bolesnika (dob > 55), žena, pretilih osoba te aktivnih ili bivših pušača (12). Smjernice preporučuju da se loše kontrolirana astma nazove astmom koja se teško kontrolira (eng. Difficult-to-control asthma), dok se termin teška i refraktorna astma odnosi samo na bolesnike koji imaju simptome bolesti usprkos prikladnoj terapiji i uz provjereno dobru suradljivost, primjeren inhaler i dobru tehniku inhaliranja. Smatra se da doista tešku astmu ima 20-30% bolesnika s loše kontroliranom bolešću (13). Puna klinička učinkovitost ovih lijekova može se očekivati samo u pažljivo odabраних bolesnika. Postupak probira nazivamo fenotipizacija. Uz bolje poznavanje kliničkih, etioloških i patofizioloških čimbenika nastoje se pronaći zajednička obilježja te opisati različiti fenotipovi astme. Pod fenotipom se u tom smislu razumijeva skup vidljivih i mjerljivih značajki u bolesnika s astmom nastalih kao posljedica ekspresije genotipa i interakcije s okolišem. Takvim pristupom nastoji se omogućiti racionalna terapija astme uključujući i odabir najučinkovitijeg lijeka među brojnim novim lijekovima – kandidatima za određene grupe bolesnika (14).

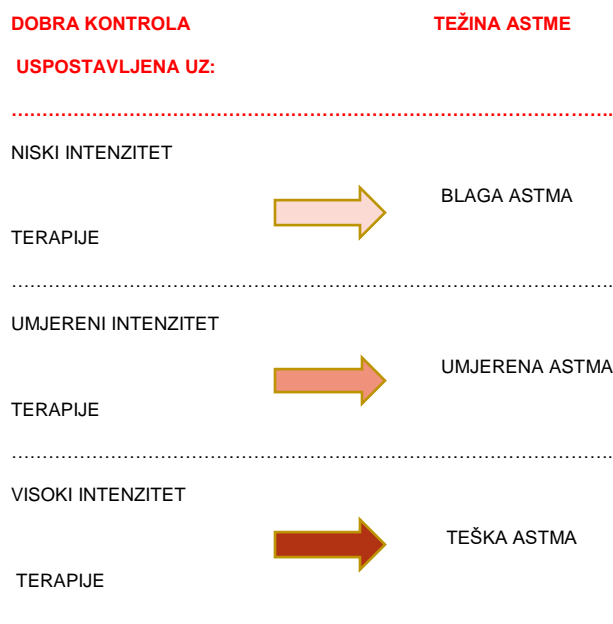
Izuzetno je važno da svi liječnici kliničari i praktičari koji su uključeni u proces dijagnostike i liječenja astme u susretu s bolesnicima ulože dodatni napor kako bi bolje definirali fenotip/endotip bolesnika s astmom. Tako bi se različiti klinički sindromi kategorizirali u izjednačene konzistentne skupine koje uspješno odgovaraju na određene grupe lijekova, čime bi se značajno unaprijedilo liječenje, minimalizirale nuspojave, smanjili zdravstveni troškovi, poboljšala radna sposobnost i kvaliteta življenja bolesnika s astmom (4).

## **1.6. Klasifikacija prema stupnju kontrole**

U svakog bolesnika potrebno je redovito procjenjivati stupanj kontrole bolesti. On uključuje procjenu stupnja kontrole bolesti i rizika za razvoj akutnog pogoršanja. Prema GINA 2019 smjernicama za procjenu stupnja kontrole simptoma, bolesnika treba pitati o učestalosti dnevnih i noćnih simptoma, potrebi za brzodjelujućim bronhodilatatorima i

postojanju ograničenja u fizičkoj aktivnosti zbog astme. Na temelju odgovora na ova pitanja, kontrolu simptoma ocjenjujemo kao dobru, djelomičnu ili nekontroliranu. U procjeni rizika za razvoj egzacerbacija procjenjuju se brojni faktori, kao što je plućna funkcija, potreba za primjenom brzodjelujućih bronhodilatatora, pravilna inhalatorna tehnika, redovitost u uzimanju propisane terapije, prisutnost navike pušenja i raznih komorbiditeta, kao što je debljina, gastroezofagealni refluks, alergija na hranu, kronični rinosinuitis. Također se povišena FeNO vrijednost ili prisutnost eozinofila u sputumu smatra značajnim rizičnim faktorima za akutno pogoršanje.

**Tablica 1. Modificirana tablica klasifikacije astme prema intenzitetu terapije. Prema: GINA**



Odrednice loše kontrole astme su:

- ACT skor <20
- ≥2 egzacerbacije astme u prethodnoj godini koje su iziskivale propisivanje sustavnih kortikosteroida
- teška egzacerbacija u prethodnoj godini (≥1 hospitalizacija, boravak u JIL-u, mehanička ventilacija)

- ili trajna oštećena plućna funkcija određena spirometrijskim nalazom od  $FEV1 < 80\%$  (15).

Klinički dobro kontrolirana astma definirana je kao:

- bez dnevnih simptoma (dva puta ili manje u tjedan dana)
- bez ograničenja dnevnih aktivnosti, uključujući i fizički napor
- bez noćnih simptoma ili buđenja zbog astme
- bez uporabe lijeka za olakšanje simptoma (dva puta ili manje na tjedan dana)
- normalna ili gotovo normalna plućna funkcija

Kako je već naglašeno, u liječenju i praćenju bolesti treba uvažavati velike individualne razlike, pa tako treba naglasiti i važnost liječenja i praćenja pridruženih bolesti. Najčešća astmi pridružena bolest je alergijski rinitis (u 75% astmatičara), koja može značajno pogoršavati simptome astme.

Procjena stanja na osnovu simptoma moguća je uz pomoć „Upitnika o kontroli astme“(ACT), dok je FeNO, neinvazivni biomarker upale dišnih putova, povišen kod nekontrolirane astme. Njihove vrijednosti koreliraju s aktivnošću bolesti.

## **2. HIPOTEZA**

- U bolesnika s nekontroliranom astmom rezultat ACT upitnika bit će niži od 20
- U bolesnika s nekontroliranom astmom vrijednosti FeNo testa bit će povišene
- Modifikacija terapije u bolesnika s nekontroliranom astmom bit će praćena značajnim poboljšanjem prosječne vrijednosti ACT testa i značajnim sniženjem prosječne vrijednosti FeNO testa
- vrijednosti ACT i FeNO bit će značajno pozitivno povezane

### **3. CILJ RADA**

Cilj ovog istraživanja je odrediti valjanost rezultata ACT testa i FeNO vrijednosti u procjeni učinkovitosti terapije.

Procjenjivat će se vrijednost ACT-a prije i nakon modificiranja terapije, i FeNO-a kao biomarkera upale u dišnim putovima.

Ocijenit će se povezanost rezultata ACT upitnika i izmjerenih vrijednosti FeNO-a

Krajnji cilj je da se u svakodnevnoj kliničkoj praksi koriste najsvrsishodnije metode u dijagnostici i praćenju bolesti, uvažavajući individualne razlike, koje često imaju presudnu ulogu u poduzimanju daljnjih koraka u liječenju.

### **4. METODE**

#### **4.1. Uzorak ispitanika i dizajn ispitivanja**

Ova retrospektivno istraživanje provedeno je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb. U studiju su konsekutivno uključeni bolesnici koji su liječeni u Ambulanti za opstruktivne plućne bolesti u periodu od 01.07.2017. do 15.07.2019.

U istraživanje je uključeno ukupno 39 bolesnika, od čega 22 žene i 17 muškaraca u dobi od 20-75 godina.

Kriterij za uključivanje u istraživanje je bio postavljena dijagnoza astme od specijaliste pulmologa. Kriterij uključivanja u istraživanje je bila nekontrolirana astma prema smjernicama Globalne inicijative za astmu (GINA) koja je zahtijevala intenziviranje terapije za astmu. Postupak ispitivanja provodio se za vrijeme redovnih kontrola.

Kriteriji neuključivanja bili su: druge plućne bolesti, GERB, tumori, preboljena infekcija dišnih putova unatrag četiri tjedna, popuštanje srca, aritmije, neregulirana arterijske hipertenzija, tegobe od strane gornjeg dišnog sustava.

Prema odluci nadležnog specijaliste pulmologa, u svih je bolesnika korigirana terapija astme u skladu s GINA smjernicama.

Sljedeće testiranje uslijedilo je na kontroli za najmanje mjesec dana. Tada je ponovljen pregled pulmologa, ACT test i FeNO testiranje.

Prilikom ovog istraživanja korišteni su podaci iz Bolničkog informatičkog sustava BIS. Preuzeti podaci ne uključuje osobne podatke pacijenata. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb, 14.02.2019.

## **4.2. Instrumenti**

Instrumenti korišteni u ovom istraživanju su ACT upitnik (hrvatska verzija) i FeNo test.

### **4.2.1. Test kontrole astme (ACT)**

ACT upitnik validiran je, jednostavan i brzi instrument za prepoznavanje slabo kontrolirane astme, koji se danas koristi rutinski u skrbi za astmatičare. U situacijama kada spirometriju nije moguće obaviti, od velikog je značenja, posebno u ordinacijama obiteljske medicine. Namijenjen je osobama od 12 godina i starijima. Sastoji se od 5 pitanja koja se odnose na procjenu učestalosti simptoma astme (danju i noću) u posljednja 4 tjedna. Na svako pitanje potrebno je dati jedan odgovor (od ponuđenih 5), koji su bodovani s 1-5 bodova. Odgovori svakog od 5 pitanja se zbroje i mogu dati rezultat u rasponu od 5 (loša kontrola astme) do 25 bodova (potpuna kontrola astme). Za graničnu vrijednost nekontrolirane astme kod odraslih uzima se ukupan zbroj bodova <20.

Ispitanici koji su bili uključeni u istraživanje ispunili su upitnik samostalno, bez sugestije odabrati odgovor koji najbolje opisuje snagu i učestalost njihovih simptoma.

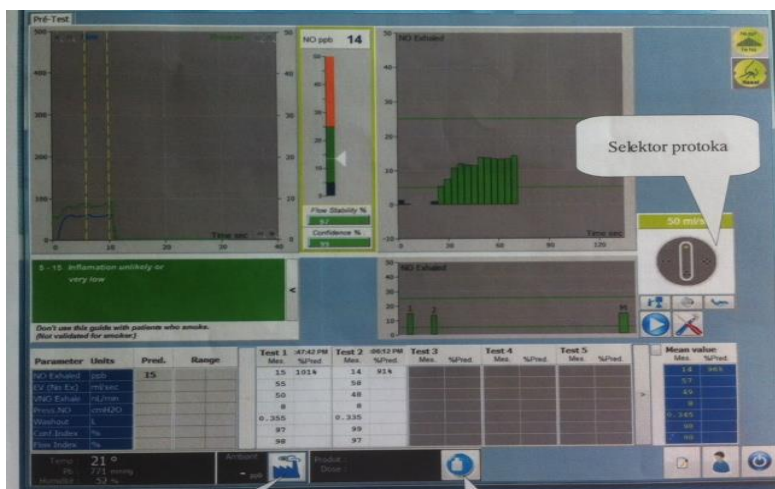
## 4.2.2. Frakcija izdahnutog dušičnog oksida (FeNO)

Za ovo istraživanje, testiranje bolesnika obavljeno je na uređaju Medisoft Hypair FeNO (2017.god.). Korištena je standardna postavka ekspiratornog protoka za određivanje bronhalnog FeNO od 50 ml/s u trajanju od 10 sekundi. Sakupljanje uzorka plina je u zadnjih 4 sekunde kojemu prethodi vrijeme ispiranja od 6 sekundi (volume ispiranja od 300 ml.) Povećanjem ekspiratornog protoka dolazi do uzimanja uzorka plina iz sve nižih dišnih putova, te se na kraju efektivno izmjeri *alveolarni* FeNO. Vjerodostojnost jednog mjerenja prikazuje se na ekranu s indeksnim semaforom:

- 1 – zeleni - kada je indeks veći od 60% - mjerenje je prihvatljivo
- 2 – plavi – kada je indeks između 40% i 60% - treba ponoviti mjerenje
- 3 – smeđi – kada je indeks između 20% i 40% - treba ponoviti mjerenje
- 4 – crveni – kada je indeks manji od 20% - treba ponoviti mjerenje.

Prije novog mjerenja potrebno je provjeriti podatke bolesnika i ambijentalne podatke, te uputiti bolesnika u postupak mjerenja bronho-alveolarnog FeNO-a:

- Bolesnik izdiše sve u prostoriju izvan aparata
- Udiše polako sve do totalnog kapaciteta (TLC) iz aparata određenim protokom prema prikazu na ekranu
- Izdiše polako određenim protokom u određenom vremenu prema uputi na ekranu



Slika 2. Izgled mjernog prozora u FeNO mjerenju

Odabrana su dva prihvatljiva mjerenja od kojih sam program izračunava srednju vrijednost. Mjerenja FeNO učinjena su prije izvođenja spirometrije.

Priprema bolesnika za mjerenje podrazumijeva:

- ne uzimanje hrane ili pića 1 sat prije pretrage
- ne podvrgavanje naporu 1 sat prije pretrage

Faktori koji mogu povećati rezultat su: muški spol, zadržavanje daha, uzimanje hrane ili pica neposredno prije pretrage, upala gornjih dišnih putova, naporni rad, atopija, upala donjih dišnih puteva, bronhostaza.

Faktori koji mogu umanjiti rezultat su: povećana ekspiratorna ventilacija, terapija glukokortikosteroidima, pušenje, alkoholizam, cistična fibroza, KOPB.

U svrhu sprječavanja prijenosa infekcija među bolesnicima, za svakog bolesnika potrebno je koristiti novi antibakterijski filter.

### **4.3. Statističke metode**

Prikupljene podatke analizirali smo statističkim programom SPSS 20.0. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Usporedba parametara je učinjena računanjem t-testa za zavisne uzorke i računanjem Pearsonovog koeficijenta korelacije

### **4.4. Rezultati**

Ispitivanu skupinu bolesnika činilo je 39 bolesnika, od čega 22 žene (56%) i 17 muškaraca (44%) u dobi od 20-75 godina. Prosječna dob ispitanika je bila  $51 \pm 16.7$  godina. 20 ispitanika (51 %) su bili cjeloživotni nepušači, 22 (41%) bivši pušači, a 3 (8 %) nepušači.

Bazične i kontrolne vrijednosti ACT upitnika i FeNO testa prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Bazične i kontrolne vrijednosti ACT upitnika i FeNO testa

	Minimum	Maksimum	Mean	Std.deviation	
FeNO <sub>1</sub>	32	234	109,2	63.7	
ACT <sub>1</sub>	7	25	15.5	5.1	
FeNO <sub>2</sub>	4	225	59.3	47.7	
ACT <sub>2</sub>	12	25	22.5	3.5	

Usporedili smo vrijednosti ACT testa prije i nakon korekcije terapije. Rezultati analize prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Razlika u ACT rezultatu prije i nakon korekcije terapije

	M	N	SD	Razlika
act1	15,56	39	5,124	t= -7.954 **
act2	22,49	39	3,493	

\*\* p< 0.01

Kao što se vidi iz tablice 3, dobivena je statistički značajna razlika između rezultata kojeg bolesnici daju prilikom procjene kontrole nad astmom prije i nakon korekcije terapije (p<0.01). Nakon korekcije terapije, rezultat ACT testa je značajno viši.

Usporedili smo vrijednosti FeNO testa prije i nakon korekcije terapije. Rezultati analize prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Razlika u FeNO rezultatu prije i nakon korekcije terapije

	M	N	Std. Devijacija	Značajnost razlike
Feno1	109,15	39	63,921	t= 5.287 **
Feno2	59,31	39	47,670	

\*\* p< 0.01



Dobivena je statistički značajna razlika između rezultata FeNO prije i nakon korekcije terapije ( $p < 0.01$ ). Nakon korekcije terapije, FeNO vrijednost je značajno manja. Izračunali smo korelaciju vrijednosti ACT upitnika i FeNO testa prije i nakon promjene terapije. Rezultati analize prikazani su u tablicama 5 i 6.

Tablica 5. Povezanost vrijednosti FeNO1 i ACT1 prije korekcije terapije

Varijabla	FeNO1	ACT1
FeNO1	1	<b>-0.256</b>
ACT1		1

P= 0,116

Nije nađeno značajne povezanosti između rezultata ACT upitnika i FeNO testa prije promjene terapije ( $r = -0.256$ ,  $p = 0.116$ ).

Tablica 6. Povezanost vrijednosti FeNO2 i ACT2 nakon korekcije terapije

Varijabla	Feno 2	Act 2
Feno2	1	<b>-0.145</b>
Act2		1

P=0.378

Nije nađeno značajne povezanosti između rezultata ACT upitnika i FeNO testa nakon promjene terapije ( $r = -0.145$ ,  $p = 0.378$ ).

## 5. RASPRAVA

U ovom radu pokazano je da su i ACT upitnik i FeNO testiranje korisni u alati u procjeni kontrole bolesti i praćenju odgovora na terapiju u bolesnika s astmom. U bolesnika u kojih je specijalist pulmolog procijenio da nemaju dobro kontroliranu bolest prosječni rezultat ACT upitnika je bio statistički značajno lošiji u usporedbi s rezultatom dobivenim na kontrolnom pregledu koji je uslijedio barem mjesec dana nakon korekcije terapije. Prosječna vrijednost ACT testa prije korekcije liječena bila je  $15.56 \pm 5.1$ . Rezultati ACT

upitnika niži koji iznose 15 ili niže ukazuju na vrlo lošu kontrolu astme. Nasuprot tome, prosječni rezultat ACT upitnika mjesec dana nakon korekcije liječenja je bio  $22.5 \pm 3.5$ . Smatra se da ako je rezultat ovog upitnika 20 bodova ili više upućuje na dobru kontrolu astme. Dakle, korekcijom liječenja postigli smo značajno poboljšanje u ispitivane skupine. Usporedbom rezultata FeNO testiranja prije i nakon promjene terapije također je pokazano statistički značajno poboljšanje nakon intenziviranja terapije. Prosječna inicijalna vrijednost FeNO-a je bila  $109.2 \pm 63.7$  ppb što spada u izrazito povišene vrijednosti. Po korekciji terapije prosječne vrijednosti su bile gotovo u pola niže i iznosile  $59.3 \pm 47.7$  ppb.

U studiju su uključeni samo oni bolesnici koji prema procjeni nadležnog specijaliste pulmologa nisu imali dobro kontroliranu bolest, te u kojih nije nađeno drugih komorbiditeta koji bi doprinosili pogoršanju tegoba. Stoga je očekivano da će intenziviranje ciljane terapije astme dovesti do bolje kontrole bolesti i smanjenja intenziteta upale mjerene FeNO-om.

Pokazano je kako je FeNO koristan parametar za praćenje aktivnosti ove bolesti. Ovaj rezultat je bio očekivan, znajući da se njime indirektno mjerimo aktivnost upale u dišnim putevima, što je i osnovno patofiziološko zbivanje u astmi. Također, na ispitivanom uzorku pokazali smo da je korekcija terapije rezultirala i značajno boljom kontrolom simptoma koje je bolesnik procijenio ACT upitnikom. Stoga bi mogli zaključiti da rezultat ACT upitnika dobro odražava objektivne promjene u astmi.

Jedan od ciljeva istraživanja bio je ispitati povezanost rezultata ACT upitnika i FeNO testa prije i nakon korekcije liječenja. Značajna korelacija između ova dva testa nije potvrđena, niti za vrijednosti dobivene prije, niti nakon korekcije liječenja. Ova dva testa zapravo mjere potpuno različite aspekte bolesti. Dok ACT upitnik evaluira učestalost i težinu bolesnikovih tegoba, FeNO test evaluira stupanj upale. Ovo istraživanje je dakle pokazalo da poznavajući jedan aspekt bolesti ne možemo ništa zaključiti o drugom, te da bi dobili potpuni uvid u bolest moramo evaluirati sve njene sastavnice. Prema mnogim dosadašnjim istraživanjima, ACT upitnik ima važnu ulogu u procjeni simptoma, praćenju kontrole astme, planu liječenja i predviđanju mogućih akutnih pogoršanja bolesti. Prema Mayo Clinic Proceedings (2008.), učestalost simptoma i vrijednosti plućne funkcije, dvije su mjere koje određuju težinu astme prije početka liječenja, kao i stupanj kontrole astme

nakon što je započelo liječenje (16). Autori su opisali četiri jednostavna koraka do postizanja kontrole astme u ambulantnom radu. Oni se sastoje od procjena simptoma astme pomoću standardiziranog upitnika za kontrolu astme, jednostavnog mnemonika koji pruža sistematični pregled komorbiditeta i kliničkih varijabli koje doprinose nekontroliranoj astmi, individualizirane edukacija bolesnika i plana liječenja. Također je naglašena važnost partnerske suradnje pacijenata i zdravstvenih radnika koji vode brigu o njihovom liječenju.

Alzahrani i Becker usporedili su različite alate za procjenu kontrole astme. Ocijenili su valjanost, pouzdanost i točnost sljedećih alata: testa kontrole astme (ACT), test kontrole dječje astme (cACT), upitnika za kontrolu astme (ACQ), upitnika za procjenu terapije astme (ATAQ) i skale simptoma astme Lara (LASS). Upravo je ukupna valjanost ACT-a ocijenjena višom od bilo kojeg drugog alata za procjenu astme (17). Stoga je ACT označen kao glavno mjerilo za klinička istraživanja za odrasle Nacionalnog instituta za zdravstvo (NIH). Naglašena je statistički značajna povezanost ACT-a i ACQ. Nasuprot tome, primijećene su niske korelacije ACT-a i FEV<sub>1</sub> i FeNO testa, što podupire tezu da se stupanj kontrole astme ne može zaključiti samo iz ovih mjerenja (18). Rezultati ove analize podudarni su s našim rezultatima.

ACT je validiran na mnogim jezicima i različitim okruženjima. Autori su izvijestili o pouzdanosti testa od 0,77. Prema GINA smjernicama iz 2019. smatra se da je astma dobro kontrolirana ako je rezultat ACT upitnika veći od 20. Rezultat 16-19 ukazuje na slabo kontroliranu astmu, dok rezultat  $\leq 15$  ukazuje na vrlo slabo kontroliranu astmu. Više studija je pokazalo da rezultat ACT upitnika  $\leq 15$  značajno korelira s povećanim rizikom za akutno pogoršanje što je kritični događaj u prirodnom tijeku astme (2). Pokazano je da razlika od 3 boda predstavlja minimalnu klinički značajnu razliku

Iako svaki od ranije navedenik upitnika ima kliničku vrijednost, niti jedan od ovih alata nije bez nedostataka. Samo ACQ obuhvaća funkciju pluća kao dio mjere kontrole astme. Nasuprot tome, neki od ovih alata ocjenjuju koncepte kontrole astme koji nisu uključeni u smjernice, poput pacijentove percepcije kontrole astme (u ACT, cACT i ATAQ). Također, različiti upitnici evaluiraju različite specifične simptome astme, kao što su kratkoća daha u ACT, piskanje u ACQ i kašalj i bol u prsima u LASS-u. Stoga, smatraju eksperti, kliničari

moraju dobro poznavati karakteristike alata koje koriste, i za svoj rad izabrati one koji su procijenjeni u sličnoj populaciji i okruženju u kojoj će ih i oni koristiti

U Klinici za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb je 2015. godine provedena prospektivna studija s ciljem validacije ACT upitnika na hrvatskom jeziku. U studiji je praćeno devedeset bolesnika oboljelih od astme u dobi od 18-85 godina. Tijekom prvoga posjeta bolesnici su ispunili ACT upitnik, obavili su razgovor i liječnički pregled, te je učinjena spirometrija i ispitana reverzibilnost standardiziranom dozom salbutamola. Liječnik koji nije imao uvid u vrijednosti ACT upitnika, procijenio je težinu astme prema GINA smjernicama i odredio optimalnu terapiju. Nakon 3 mjeseca ponovljena je kontrola, ACT upitnik i ispitivanje plućne funkcije. Istraživanje je pokazalo da je hrvatska verzija ACT upitnika-a podjednako točna i korisna u kontroli bolesti odraslih oboljelih od astme kao i izvorna inačica.

Prema studiji provedenoj u Hong Kongu, koja se bavila procjenom ACT-a kao prediktora stabilnosti bolesti i budućih egzacerbacija, ACT je ocijenjen kao jednostavno mjerenje korisno u procjeni kontrole astme, predviđanju egzacerbacija i posjeta hitnoj službi u narednih 6 mjeseci, i donošenja odluka o promjeni terapije. U istoj studiji objektivni parametri kao što je FeNO i spirometrijske vrijednosti, nisu ocijenjene pouzdanima u procjeni egzacerbacija i potreba za posjete hitnoj službi u narednih 6 mjeseci. Granične vrijednosti ACT-a  $\leq 19$  i  $\leq 22$  potvrđene su prikladnim za prepoznavanje nekontrolirane i djelomično kontrolirane astme. Ovi rezultati su u skladu s uputama koje nam daju GINA smjernice. Kao ograničenje studije se navode činjenice da je istraživanje obavljeno u jednom centru i da je razdoblje praćenja bilo relativno kratko (6 mj.) (19).

Kada se upitnik prevede na drugi jezik potrebno je provesti postupak validacije. U našem istraživanju koristili smo ACT upitnik čiji je prijevod na hrvatski jezik validiran.

Fracija izdahnutog dušikovog oksida koristi se kao biomarker u dijagnostici i praćenju bolesti, ali i kao indikator uspješnosti liječenja bolesnika oboljelih od astme.

Američko torakalno društvo (ATS) je 2011. godine objavilo službene smjernice za interpretaciju FeNO-a u kliničkoj primjeni (20). Svrha im je da usmjeravaju kliničare kako bi ispravno koristili i interpretirali izmjerene vrijednosti FeNO-a.

Donedavno je NO bio poznat kao zagađivač atmosfere prisutan u emisijama ispušnih plinova i dimu cigarete, a sada se prepoznaje i njegova klinička važnost i uključenost u patofiziologiji plućnih bolesti. Područje mjerenja izdisajnog NO razvija se ubrzano tijekom posljednjih 15 godina. Početkom 1990-ih otkriveno je da oboljeli od astme imaju visoke vrijednosti FeNO-a u izdahu, te da se vrijednosti smanjuju upotrebom kortikosteroida. To je ubrzo rezultiralo korištenjem FeNO-a kao neinvazivne metode u dijagnostici astme i praćenju odgovora na protuupalnu terapiju. Kao prednosti ovog testa naglašava se njegova neinvazivna priroda, jednostavnost ponavljanja i relativno laka izvedba za bolesnika s ozbiljnom opstrukcijom protoka zraka, u situacijama kada je druge tehnike teško izvesti. Informacija o upali dišnih putova koristan je podatak koji daje dobru nadopunu tradicionalnim kliničkim alatima kao što su plućni testovi, anamneza i klinički pregled. Prva istraživanja o tome objavljena su 1993. godine. Kao razlozi za mjerenje FeNO-a navode se:

- pomoć u otkrivanju etiologije respiratornih simptoma
- Lakše identificiranje fenotipa eozinofilne astme
- Procjena odgovora na protuupalnu terapiju, posebno na inhalacione kortikosteroide (ICS)
- Procjena početne vrijednosti FeNO-a tijekom kliničke stabilnosti, kako bi se kasnije pratila perzistentna astma
- lakše mijenjanje i prilagođavanje doze protuupalnih lijekova
- lakša procjena pridržavanja uzimanja protuupalnih lijekova
- procjena doprinosa upale dišnih putova lošoj kontroli astme, naročito kad su prisutni komorbiditeti

U smjernicama se ističe da za kliničku dijagnozu astme ne postoji jedan dijagnostički test. Astma je često, ali ne uvijek, posljedica eozinofilne upale dišnih putova. Ipak, eozinofilna upala ne znači uvijek i dijagnozu astme. To je posebno važno kod interpretacije FeNO mjerenja. Tvrdnje da je FeNO test za astmu, kako se često čuje, nisu točne, jer FeNO može biti nizak u slučajevima kada astma nije posljedica eozinofilne upale. Kod osoba s kroničnim respiratornim simptomima, zbog upale dišnih putova, FeNO kao prediktor steroidne reaktivnosti može biti visok, čak i ako nema eozinofila u sputumu. Stoga produkcija NO u određenoj mjeri nije ovisna o

eozinofilnoj upali (npr. dijagnoza Astma/KOPB). Važan razlog za mjerenje FeNO-a je detektiranje bolesnika koji bi mogli imati najveće koristi od liječenja steroidima, kao i onih koji bi mogli profitirati od drugih terapijskih opcija (npr. blokatori leukotrienskih receptora). Tako test može koristiti u predviđanju steroidne reakcije dosljednije od spirometrije, bronhodilatatornog testa, promjene PEF-a ili ispitivanja hiperreaktivnosti metakolinom.

U podržavanju dijagnoze astme FeNO igra važnu ulogu. Patologija astme u pozadini ima često, ali ne uvijek, eozinofilnu upalu dišnih putova. Tako su povišene vrijednosti FeNO-a uz kašalj, hripanje i nedostatak daha, više nego dovoljne za dijagnozu astme. Međutim, ograničenje dijagnostičke uloge FeNO-a nastaje upravo zbog toga što je upala dišnih putova kod astme heterogena i nije uvijek povezana s povećanim FeNO-om (npr. neutrofilna upala dišnih putova). Možemo zaključiti da važnost FeNO-a leži u njegovom potencijalu za prepoznavanje steroidne reaktivnosti, a ne u točnoj kliničkoj dijagnozi. Svrha mjerenja FeNO-a je utvrditi da li je izmjerena vrijednost unutar granica normale, visoka ili niska, kao i pratiti promjene tijekom vremena. Kako to postići da test bude reproducibilan i ponovljiv? Potrebno je osigurati odgovarajuću metodologiju i slijediti smjernice ATS/ERS. Utvrditi razlog testa i procijeniti ispitanika – ima li ispitanik simptome koji upućuju na astmu ili već potvrđenu dijagnozu astme (uzeti u obzir pušenje, uzimanje protuupalnih lijekova, visinu i dob)

Tumačenje nalaza korištenjem relevantnih vrijednosti:

- <25ppb (<20ppb u djece): eozinofilna upala i reakcija na ICS (post-bronhodilatatorni FEV1) nisu vjerojatni.
- >50ppb (>35ppb u djece): eozinofilna upala je vjerojatna; reakcija na ICS (post-bronhodilatatorni FEV1) je vjerojatna.
- Vrijednosti između 25ppb i 50ppb (20-35ppb u djece) moraju se tumačiti oprezno i u kliničkom kontekstu.
- Povećanje od >20% od vrijednosti iznad 50ppb (20ppb u djece) može biti značajno, ali postoje velike individualne razlike
- Minimalno značajno smanjenje FeNO-a definira se kao razlika veća od 20% za vrijednosti iznad 50ppb ili više od 10ppb za vrijednosti niže od 50ppb kod drugog kontrolnog pregleda.

- Smanjenje povišenog FeNO za više od 20% 2-6 tjedana nakon započete protuupalne terapije, potvrđuje da je djelovanje terapije pozitivno.

Uvijek treba priložiti rezultate prethodnih testiranja (ako su dostupni). Treba težiti „najboljim osobnim“, a ne „normalnim“ vrijednostima.

U posljednje vrijeme vrijednost FeNO testa se ispituje i u drugim entitetima. Moguća nova klinička područja za korištenje FeNO-a, ali uz nedostatak dovoljno dokaza koja bi mogla pružiti smjernice za njihovu primjenu su:

- Posebni fenotip kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) koji se naziva sindrom preklapanja astme i KOPB-a. U ovog entiteta infiltrati upalnih stanica dišnih putova mogu biti izmiješani, te uključivati i eozinofilnu upalu. Studije pokazuju da će odgovor na kortikosteroide biti veći kod bolesnika s KOPB-om koji imaju potvrđene eozinofile u iskašljaju (21) ili povišeni FeNO (22). To ukazuje na mogućnost da se mjerenja FeNO-a mogu upotrijebiti za predviđanja steroidne reakcije kod KOPB bolesnika. Potvrđeno je da je FeNO prediktor za promjene u opstrukciji protoka zraka, ali nije potvrđeno da je prediktor poboljšanja funkcionalne sposobnosti i kvalitete života u ovom entitetu.
- Plućna hipertenzija. NO je važan patofiziološki medijator plućne hipertenzije. Zanimljivo je da pacijenti s plućnom hipertenzijom imaju nisku razinu FeNO-a (23). Čini se da terapijski NO djeluje dobro kod bolesnika s ovom dijagnozom, te da je bolje preživljavanje bolesnika koji reagiraju na terapiju s višom razinom FeNO-a u usporedbi s onima nižih vrijednosti. NO tijekom vremena može biti koristan neinvazivni biomarker za procjenu odgovora ili neuspjeha na terapiju kod ovih bolesnika (24).
- Cistična fibroza i mjerenje NO u nosu. U nosu, u paranazalnim sinusima čovjeka odvija se kontinuirana i visoka proizvodnja NO. Pokazano je da NO izmjeren u nosu može biti koristan u dijagnostici i praćenju: primarne cilijarne diskinezije (PCD), cistične fibroze (CF) i alergijskog rinitisa. Za razliku od FeNO-a, mjerenje NO u nosu još nije standardizirano, pa se ne preporučuje u kliničkoj praksi.

Može se zaključiti da je upotreba FeNO-a kod KOPB-a i plućne hipertenzije, kao i upotreba mjerenja NO u nosu interesantna, ali iziskuje daljnja istraživanja. FeNO

može biti osobito koristan u razumijevanju bolesnika kod kojih više faktora doprinosi respiratornim simptomima (npr. pretilost, tjeskoba).

U studiji (25) u kojoj je bio cilj procijeniti razlike između FeNO-a kao biomarkera u astmi i KOPB-u, s lokalnim i sistemskim upalnim markerima, zaključili su da postoje značajne razlike u upalnim obrascima između astme i KOPB-a. FeNO i hsCRP imaju najveću sposobnost razlikovati bolesnike oboljele od astme ili KOPB-a. Povišen FeNO, razina imunoglobulin E(IgE) i eozinofili u krvi pronađeni su kod bolesnika s astmom i u korelaciji je s težinom astme i plućnom funkcijom. Slaba povezanost FeNO-a i KOPB-a objašnjava se navikom pušenja i težinom bolesti. Aktualni pušači s teškim KOPB-om (posebno kada je u kombinaciji s *cor pulmonale*), pokazuju niže razine NO nego bivši pušači sa blagim/umjerenim KOPB-om. Zabilježene su i povišene vrijednosti NO kod hospitaliziranih bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a. Zanimljivo je da se razina NO vratila na početne već nekoliko mjeseci nakon liječenja steroidima. To sugerira na drugačije upalne mehanizme kod KOPB-a i astme. U bolesnika s KOPB-om dolazi do porasta hs-CRP-a, pa FeNO i hs-CRP imaju najveću sposobnost razlikovanja pacijenata s astmom i KOPB-om.

Iako neke metaanalize zaključuju da se „univerzalna upotreba FeNO-a kao pomoć usmjeravanju terapije astme kod odraslih ne može zagovarati“, Zeiger i sur. su pokazali značajno smanjenje broja egzacerbacija kod bolesnika čije su terapijske intervencije bile prilagođene FeNO-u (posebno kod atopičara)(26). Naravno, u korištenju FeNO-a važno je razlučivati fenotipove astme. Kao što je već ranije naglašeno, u pojedinih fenotipova (npr. neutrofilna astma) ne očekujemo povišene vrijednosti. Učinak terapije usmjerene uz pomoć FeNO-a, veći je u bolesnika koji su bili redoviti na dogovorenim kontrolnim pregledima.

Prema istraživanjima povezanosti između FeNO-a i spirometrije, da Silva Salviano i sur. (27), zaključuju da je značajna povezanosti između vrijednosti FEV1 i stupnja kontrole astme prema GINA smjernicama bez obzira da li su bolesnici bili na terapiji ICS ili ne. Ne nalaze povezanost između FEV1 i FeNO-a, što upućuje na važnost spirometrije. Unatoč nedostatku statističkog značaja povezanosti FEV1 i FeNO-a, bilo je moguće primijetiti da se FEV1 postupno smanjivao kada se razina FeNO-a povećavala. Ipak, autori naglašavaju, FeNO može biti rana metoda za otkrivanje upale



u dišnim putovima, čak i prije simptoma i promjena u spirometriji. Ove zaključke potvrđuje i istraživanje Jentzch i sur., koji su dokazali visoku razinu FeNO-a u bolesnika s kliničkom i spirometrijskom normalnošću, što pokazuje da uredna respiratorna funkcija ne isključuje odsutnost upale u dišnim putovima. Prema tome se ne može tvrditi da bolesnici s normalnom spirometrijom imaju dobro kontroliranu bolest (28).

## 6. ZAKLJUČAK

Ovim smo istraživanjem pokazali da su ACT i FeNO korisni u alati u procjeni kontrole bolesti i praćenju odgovora na terapiju u bolesnika s astmom. U istraživanje smo uključili bolesnike s astmom u kojih je specijalist pulmolog procijenio da nemaju dobru kontrolu bolesti. Za oba parametra došlo je statistički značajnog poboljšanja nakon intenziviranja liječenja astme. U studiju su uključeni oni bolesnici kod kojih je razlogom pogoršanja procijenjena sama astma, te nisu uključeni oni bolesnici kod kojih su drugi komorbiditeti mogli biti razlogom intenziviranja tegoba. Zbog toga je bilo za očekivati da će intenziviranje liječenja rezultirati poboljšanjem kontrole bolesti. To se odrazilo i na rezultat istraživanih parametara. Za oba parametra je došlo do značajnog poboljšanja.

U ovom istraživanju nismo dokazali značajnu povezanost ACT-a i FeNO. Moguće je da je ispitivani uzorak bio premali da bi dokazali njihovu povezanost. Također, svaki od ovih testova mjeri različite aspekte astme. ACT je upitnik kojim procjenjujemo stupanj kontrole simptoma, a FeNO test pak mjeri aktivnost upale u dišnim putevima. Dakle, dok jedan mjeri aktivnost osnovnog patofiziološkog zbivanja u astmi, drugi mjeri stupanj tegoba. Iako rezultati našeg istraživanja upućuju na to da poznavajući vrijednost jednog parametra zapravo ne možemo ništa zaključiti o onom drugom, radi se o vrlo vrijednim alatima koji nam upotpunjuju cjelokupnu sliku o stupnju kontrole bolesti u svakog pojedinog bolesnika.

## 7. ZAHVALE

Veliku zahvalnost, u prvom redu, dugujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Gordani Pavliši, koja je svojim znanjem, iskustvom i stručnim vodstvom nesebično pomogla oblikovati ideju i izradu ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem dr.sc. Latinki Basari, na strpljenju, motivaciji i uloženom vremenu koje je uvijek spremna izdvojiti.

Zahvaljujem svojoj obitelji koja me je poticala i podupirala u mojim težnjama da ostvarim željene ciljeve.

Posebna zahvala svim radnim kolegicama, kolegama i prijateljima na podršci i razumijevanju za vrijeme studiranja.

## 8. LITERATURA

1. Hrvatske smjernice za liječenje astme u odraslih. Dostupno na: <http://www.kbd.hr/fileadmin/Arhiva/Dokumenti/smjernice-za-lijecenje-astme-u-odraslih.pdf>
2. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. Dostupno na: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
3. LITONJUA AA, WEISS S. Epidemiology of asthma. Up to Date. Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-asthma>
4. Popović-Grle S. Epidemiologija i značenje astme. Medicus. 2013;22(1):7-12.
5. Shiner R, Steier J. Lung Function Tests Made Easy. Elsevier Churchill Livingstone.2013. 81-103.
6. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. N Engl J Med. 2001;344(5):350-62.
7. Frković M. Kako nastaje alergija. 2013.  
Dostupno na: <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/20126/Kako-nastaje-alergija.html>
8. Butorac Petanjek B, Popović-Grle S, Pelicarić D, Vranković D. Bronchodilator response in patients with persistent allergic asthma could not predict airway hyperresponsiveness. Allergy Asthma Clin Immunol. 2007;3(4):123-127.
9. S Dodig. Asthma. Zagreb: Medicinska naklada;1997. Str. 3-10.
10. Manna A, Caffarelli C, Varini M, Povesi Dascola C, Montella S, Maglione M, Sperli F, Santamaria F. Clinical application of exhaled nitric oxide measurement in pediatric lung diseases. Ital J Pediatr. 2012; 38:74.
11. Jalušić-Glunčić T. Važnost razumjevanja parmetara plućne funkcije kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti. Medicina fluminensis. 2012; 2 (48): 179-185.
12. Tudorić N. Kako odabrati candidate za biološku terapiju astme, anti-IgE ili anti-IL5? Pliva učilište. 2018; 48.

13. Gamble J, Stevenson M, Mc Clean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *AM J Respir Crit Care Med*. 2009 ;180(9):817-22.
14. Gagro A. Značenje fenotipova astme za terapijski odabir. *Medicus*. 2011; 20(2):187-194.
15. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL I sur. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43:343-73.
16. Thorsteinsdottir B, Volcheck G.W, Madsen B.E, et al. The ABCs of Asthma Control. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(7):814-820.
17. Alzahrani YA, Becker E.A. Asthma Control Assessment Tools. 2015. Dostupno: <http://rc.rcjournal.com/content/respcare/early/2015/11/10/respcare.04341.full.pdf>
18. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferri PJ, King DR, Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999: 14(4): 902- 907.
19. Ko F, Hui D, Leung TF, et al. Evaluation of the asthma control test: A reliable determinant of disease stability and a predictor of future exacerbation. *Respirology*. 2012;17, 370-378.
20. Dweik R.A, Boggs P.B, Erzurum S.C, et al. An official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. Vol 184. pp 602-615.
21. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L, Dolovich J, Hargreave FE. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1511–1517. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Zietkowski Z, Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A. The influence of inhaled corticosteroids on exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99:816-824. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Dweik RA. The lung in the balance: arginine, methylated arginines, and nitric oxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L15-L17. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Machado RF, Londhe Nerkar MV, Dweik RA, Hammel J, Janocha A, Pyle J, Laskowski D, Jennings C, Arroliga AC, Erzurum SC. Nitric oxide and pulmonary arterial pressures in pulmonary hypertension. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1010–1017. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Rawy AM, Mansour AI. Fraction of exhaled nitric oxide measurement as a biomarker in asthma and COPD compared with local and systemic inflammatory markers. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2015;64:13-20.
26. Zeiger RS, Schatz M, Yang SJ, Chen W. Fractional Exhaled Nitric Oxide-Assisted Management of Uncontrolled Persistent Asthma: A Real-World Prospective Observational Study. *Perm J*. 2019; 23:18-109.
- Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31050641>
27. Salviano LDS, Taglia-Ferre KD, Lisboa S, Carioca da Costa AC, Campos HDS, Pombo March MDF. ASSOCIATION BETWEEN FRACTION OF EXHALED NITRIC OXIDE AND SPIROMETRY DATA AND CLINICAL CONTROL OF ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(1):17-24. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5849379/>
28. Jentsch NS, Bourgeois M, Bilic J, Scheinmann P, Waernessyckle S, Camargos PA. Óxido nítrico em criança com asma persistente. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2006;82:193-196.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25.6.1966. godine u Zagrebu. Srednju medicinsku školu općeg smjera završila sam 1984. godine u Zagrebu. Od 1985. godine radim u Bolnici za plućne bolesti Jordanovac, današnja Klinika za plućne bolesti KBC-a Zagreb. Na Odjelu za intenzivnu njegu radila sam 16 godina. Od 2000. godine radim na Odjelu za kardio-respiratornu dijagnostiku.

2016. godine završila sam trogodišnji strukovni studij na Zdravstvenom veleučilištu Zagreb. Zadnjih dvadeset godina bavim se uglavnom ispitivanjem funkcije srca i pluća i rehabilitacijom disanja.

Članica sam HKMS i Hrvatskog torakalnog društva, na čijim kongresima redovno sudjelujem s radovima. Kontinuirano se usavršavam u svom radu. Stekla sam licencu Europskog respiratornog udruženja za izvođenje spirometrije.