

Priporočila za obravnavo bolnika z astmo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji

Recommendations for the management of asthma patients at primary and specialist pulmonary levels in Slovenia

Sabina Škr gat,¹ Nadja Triller,² Mitja Košnik,¹ Tonka Poplas Susič,³ Davorina Petek,⁴ Vlasta Vodopivec Jamšek,⁵ Irena Hudoklin,⁶ Ana Ogrič Lapajne,⁷ Saša Letonja,⁸ Jure Šorli,⁹ Irma Rozman Sinur,¹⁰ Marjan Koterle,¹¹ Natalija Edelbaher,¹² Jurij Regvat,¹² Damjan Birtič,¹³ Simona Slaček,¹⁴ Mihaela Zidarn,¹ Katja Triller,¹⁵ Matjaž Turel,¹⁶ Katarina Osolnik,¹ Robert Marčun,¹ Matjaž Fležar¹

Izveček

Z dokumentom želimo smernice, ki jih predlaga GINA, vključiti v slovenski prostor in opisati temeljne obravnave te bolezni. Dokument naj bi služil čim bolj enotnemu oz. dogovorjenemu pristopu k obravnavi teh bolnikov. Poudarjamo pomen sodelovanja med obema ravnema obravnave.

Abstract

The purpose of this paper is to implement the guidelines proposed by GINA in the Slovenian health-care system, and to describe the cornerstones of the management of this disease. The document is meant to serve as an agreed approach to the management of asthma patients.

Uvodna beseda in namen dokumenta

Astma je pogosta bolezen. Z njo se srečujejo zdravniki na vseh ravneh zdravstva. Nemalokrat se pojavlja težava diferencialne diagnoze ali pa točnosti diagnoze znotraj skupine obstruktivnih bolezni pljuč (1). Z dokumentom želimo smernice, ki jih predlaga GINA, umestiti v slovenski prostor in opisati temelje obravnave te bolezni. Dokument naj bi služil čim bolj enotnemu oz. dogovorjenemu pristopu k obravnavi teh bolnikov. Poudarjamo pomen sodelovanja med ravnmi obravnave.

Organizacija vodenja bolnikov in sodelovanje med različnimi ravnmi obrav-

nave se v posameznih regijah razlikujeta in sta posledica značilnosti delovanja lokalnega zdravstvenega sistema. Prav je, da ima specialist na sekundarni ravni vlogo pri razvoju pulmološke stroke v regiji ter da skrbi za izobraževanje specialistov družinske medicine, pri dostopnosti in kakovosti diagnostičnih testov, da se dogovarja o načinih sodelovanja s primarno ravno pri reševanju nujnih primerov ter da z usmerjanjem bolnikov v ustrezne centre po državi poskrbi za dostopnost zdravljenja, ki v regiji ni možno.

¹ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

² Dispanzer za pljučne bolezni in tuberkulozo, Zdravstveni dom Murska Sobota

³ Zdravstveni dom Ljubljana

⁴ Zdravstveni zavod Zdravje Ljubljana

⁵ Zdravstveni dom Nova Gorica

⁶ Ambulanta za pljučne bolezni in alergije Trebnje

⁷ Internistična ambulanta, Zdravstveni dom Idrija

⁸ Pnevmoško alergološka ambulanta, Zdravstveni dom Jesenice

⁹ Bolnišnica Topolšica

¹⁰ Pljučni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto

¹¹ Pulmomed, zasebni zdravstveni zavod Koper

¹² Oddelek za pljučne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor

¹³ Pulmološki oddelek, Splošna bolnišnica »Dr. Franca Derganca« Nova Gorica

¹⁴ Pljučni oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota

¹⁵ Interni oddelek, Splošna bolnišnica Izola

¹⁶ Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Sabina Škrkat, e: sabina.skrkat@klinikina-golnik.si

Ključne besede:

astma; priporočila; zdravljenje; diagnoza; poslabšanje astme

Key words:

asthma; recommendations; treatment; diagnosis; asthma exacerbation

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016; 85:693–706.

Prispelo: 22. 6. 2016
Sprejeto: 8. 12. 2016

Potrditev. Priporočila so bila predstavljena na sestanku Združenja pnevmologov dne 27. 11. 2015, popravljeno in usklajeno besedilo je bilo sprejeto na sestanku upravnega odbora in članov Združenja pnevmologov dne 30. 3. 2016 v Ljubljani in potrjeno na GSS SZD dne 13. 12. 2016.

Epidemiologija, klinična slika in diagnoza astme

Priporočilo 1

A

Za postavitev diagnoze astme nista dovolj anamneza in telesni pregled. Vsak bolnik, pri katerem sumimo na astmo, potrebuje v začetni obravnavi spirometrijo.

Prevalenca astme v Sloveniji pri odraslih osebah v starosti 18–65 let je dokaj visoka, saj znaša 16 % (2). Diagnoza astme temelji na anamnezi in funkcijskih preiskavah, manj na telesnem pregledu bolnika (3). Vsak od simptomov ima določene značilnosti, ki nekoliko povečujejo predtestno verjetnost za astmo, vendar diagnoze le na podlagi anamneze ne smemo postaviti.

Anamneza

Tipični simptomi astme so piskanje, dispneja, tiščanje v prsnem košu in kašelj. Za astmo je značilna anamneza spremenljivih respiracijskih simptomov:

- bolniki imajo običajno več kot enega od naštetih simptomov;
- simptomi so v času spremenljivi, spremenljivost se kaže tudi v njihovi izrazitosti;
- simptomi se pogosteje pojavljajo ali postanejo izrazitejši ponoči ali med telesnim naporom oz. po njem;
- simptome lahko sprožajo telesni napor, smeh, izpostavitve alergenom, dražljivci in hladen zrak;
- simptomi postanejo izrazitejši med virusno okužbo;
- večina bolnikov z astmo ima hkrati tudi težave z zgornjimi dihali (kronični rinitis) (4).

Telesni pregled je zunaj poslabšanja bolezni velikokrat normalen, ob poslabšanju pa so piski v izdihu najpogostejši znak. Ob hujši obstrukciji se pojavijo tudi med vdihom. S spirometrijo izmerjena stopnja obstrukcije ni povezana s stopnjo piskanja pri pregledu bolnika. To še posebej velja za huda poslabšanja astme, ko so pretoki zraka premajhni, da bi lahko izzvali piskanje, in za otroke. Pri hudi obstrukciji so zato piski tihi ali celo izginejo.

Vsak bolnik, pri katerem sumimo na astmo, potrebuje spirometrijo. Ker se pri astmi obstrukcija pojavlja občasno, se rado zgodi, da ob pregledu bolniku ne izmerimo obstrukcije. To še ne pomeni, da nima astme. V tem primeru je koristno narediti metaholinski test. Drug primeren pristop je, da si bolnik doma meri največji pretok zraka med izdihom (*angl.* peak expiratory flow, PEF); merilec dobi v lekarni. Meriti mora vsaj dva tedna vsaj zjutraj in zvečer, optimalno pa vsaj trikrat na dan. Izračunamo variabilnost PEF (pri zdravih osebah se povprečna razlika med največjo in najmanjšo vrednostjo v enem tednu dva tedna zapored ne sme razlikovati za več kot 10 %).

Definicija obstrukcije

Obstrukcija se definira kot zmanjšanje indeksa Tiffeneau (T. I.) – razmerja med forsiranim izdihanim volumnom v prvi sekundi (FEV₁) in vitalno kapaciteto (VC) – (FEV₁/VC) za več kot 12 % pod normo (referenčno vrednost) za bolnikovo starost in spol. Ob tem je velikokrat prisotno tudi absolutno zmanjšanje FEV₁ (pod 80 % norme za bolnikovo starost in spol). Aabsolutno zmanjšanje FEV₁ ni pogoj za diagnozo obstrukcije. Posebej pri bolnikih z velikim prsnim košem in športnikih se VC lahko poveča

(tudi več kot 120 % referenčne vrednosti); če je ob tem vrednost FEV₁ 100 %, nam bo šele zmanjšano razmerje med obema (FEV₁/VC) razkrilo obstrukcijo (5,6,7)!

Priporočilo 2	D
Spirometrijo, serijsko merjenje PEF in bronhodilatacijski test lahko opravimo na vseh ravneh zdravstvenega varstva. Spirometrija se mora tehnično pravilno izvesti, sicer izvida ne upoštevamo. Bronhodilatacijski test je poveden za dokaz astme le v primeru, ko po dajanju bronhodilatatorja popolnoma odpravimo obstrukcijo in normaliziramo FEV ₁ .	

pri kronični obstruktivni pljučni bolezni. Pri FEV₁ nad 80 % se večkrat zgodi, da je tudi bronhodilatacijski test negativen. V tem primeru se odločamo za bronhialni provokacijski test z metaholinom.

Priporočilo 3	D
Bronhialni provokacijski testi naj se izvajajo le pri izvajalcih na sekundarni oz. terciarni ravni, ki opravijo dovolj veliko število teh preiskav. Pozitiven metaholinski test (PD ₂₀ manjši kot 2 mg) ni diagnostičen za astmo; negativen test (PD ₂₀ pri 2 mg ni bil dosežen) z zelo veliko verjetnostjo (toda ne vedno) izključuje diagnozo astme.	

Bronhodilatacijski test

Test uporabljamo za dokaz reverzibilnosti obstrukcije v dihalih. Poveden za dokaz astme (in izključitev KOPB ter drugih obstruktivnih bolezni pljuč) je le v primeru, ko po dajanju bronhodilatatorja popolnoma odpravimo obstrukcijo in normaliziramo FEV₁.

Za bronhodilatacijski test pri odraslem uporabimo štiri vdihne (0,4 mg) salbutamola ali fenoterola, po možnosti prek dolgega podaljška. Spirometrijo ponovimo petnajst minut po dajanju zdravila.

Test vrednotimo kot pozitiven, če se vrednost FEV₁ poveča vsaj za 12 % izhodne vrednosti in za vsaj 200 ml. Pozitiven bronhodilatacijski test je tipičen za astmo le ob močnejših porastih FEV₁ (npr. več kot 400 ml) in diagnostičen za astmo ob normalizaciji FEV₁ po bronhodilatatorju in odpravi obstrukcije (indeks Tiffeneau je od 0–11 % pod normo). Mejno ali blago pozitiven bronhodilatacijski test je možen tako pri astmi kakor

Provokacijski testi

Bronhialni provokacijski test z **metaholinom (metaholinski test)** je neposreden provokacijski test.

Za metaholinski test uporabimo nebulizacijsko ali dozimetrično metodo. Druga je natančnejša, saj le z nekaj vdihni bolnik prejme točno določeni odmerki metaholina (8). Odmerke podvajamo do skupnega (kumulativnega) odmerka 2 mg. Pri večjih odmerkih se namreč odstotek lažno pozitivnih testov značilno poveča. Rezultat izrazimo s PD₂₀ – provokacijski (kumulativni) odmerek metaholina, ki je povzročil 20-odstotno zmanjšanje FEV₁ glede na FEV₁, izmerjen po dajanju fiziološke raztopine.

Pozitiven metaholinski test ni diagnostičen za astmo. Verjetnost astme se veča z zmanjševanjem PD₂₀. Močno je odvisna tudi od predtestne verjetnosti astme, ki mora biti med 30 % in 70 %. Največjo vrednost ima metaholinski test pri izključevanju astme, saj negativen test (PD₂₀ pri 2 mg ni bil dosežen) z zelo

veliko verjetnostjo (toda ne vedno) astmo izključuje (9,10).

Pri iskanju z naporom sprožene bronhokonstrikcije imajo svoje mesto posredni provokacijski testi, kot so test s hipertonično raztopino NaCl, test evkapnične hiperventilacije ter testi z obremenitvijo. Priporočilo je, da bronhialni provokacijski testi izvajajo le izvajalci na sekundarni oz. terciarni ravni, ki opravijo dovolj veliko število teh preiskav.

Meritve PEF

Pri astmi se poveča dnevna variabilnost zapore bronhov. Dnevno (cirkadiano) variabilnost običajno razkrijemo z meritvijo maksimalnega pretoka zraka v izdihu – PEF. Z majhnim merilcem PEF enostavno spremljamo časovni potek obstrukcije. Za astmo je značilna dnevna variabilnost PEF, ki je po izračunu povprečne tedenske variabilnosti večja od 10 % (8). Variabilnost, ki presega 30 %, je ob verodostojno opravljenih meritvah PEF načeloma diagnostična za astmo (5).

Meritve naj se ponavljajo dvakrat dnevno dva tedna zapored. Vsakič naj se izvedejo tri meritve, vpiše pa se najboljša.

Variabilnost PEF izračunamo za vsak dan posebej. Variabilnost (%) = $100 \times (\text{maksimalni PEF} - \text{minimalni PEF}) / 0,5 \times (\text{maksimalni PEF} + \text{minimalni PEF})$.

$$\text{Variabilnost (\%)} = \frac{100 \times (\text{maxPEF} - \text{minPEF})}{0,5 \times (\text{maxPEF} + \text{minPEF})}$$

Poleg odstotka variabilnosti je pomemben tudi časovni vzorec pojavljanja najslabših vrednosti (astma je praviloma najslabša v zgodnjih jutranjih urah; to nujno ne drži pri osebah z rednim izmenskimi nočnim delom in pri astmi, povezani z delom). Meritve naj se za is-

kanje variabilnosti obstrukcije izvajajo v času simptomov in ob spremembi zdravljenja. Meritev variabilnosti PEF priporočamo pri iskanju poklicne astme ter pri bolnikih, ki pozno zaznajo slabšanje astme. Bolnik mora vedeti, kolikšen je njegov najboljši PEF.

Meritve NO v izdihanem zraku

Dušikov oksid (NO) je endogeno nastali mediator, ki se v večji meri sprošča ob prisotnosti eozinofilnega vnetja v dihalih. Povečane vrednosti torej lahko pričakujemo ob prisotnosti astmatskega vnetja, eozinofilnem bronhitisu, poslabšanih KOPB in podobno. Vrednosti nad 35 ppb govorijo o prisotnosti aktivnega eozinofilnega vnetja; ta meja pa se med napravami razlikuje. Meritev je v nekaterih primerih lahko v pomoč, predvsem pri spremljanju zdravljenja bolezni. 8, 11, 12 Velikokrat so meritve povišane tudi ob alergijskem vnetju v zgornjih dihalih (alergijski rinitis, faringitis in podobno), pri eozinofilnem bronhitisu in ezofagitisu.

Inducirani izmeček

Za pridobivanje inducirane izmečka bolnik vdihava naraščajoče količine hipertonične raztopine NaCl. Procesiranje izmečka, ki se mora izvesti v dvajsetih minutah po indukciji zaradi ustrezne kakovosti materiala (preživetja celic, vzorec spodnjih dihal), opravlja izkušen citološki laboratorij, ki vzpostavi tudi svoje reference normalnih vrednosti in standarde kakovosti. Zato je preiskava vezana na centre, ki imajo to možnost in izkušnje. Vrednost eozinofilcev v induciranjem izmečku spodnjih dihal, ki presega 3 % vseh prisotnih celic, kaže na eozinofilno vnetje v dihalih (13).

Zdravljenje astme

Priporočilo 4

A

Cilj zdravljenja astme je doseči urejenost bolezni. Temelj začetnega zdravljenja je inhalacijski glukokortikoid.

Astmo zdravimo po priporočilih Global Initiative for Asthma (3), t.j. stopenjsko v 5 korakih glede na trenutno urejenost oziroma nadzor bolezni. Poznamo 3 stopnje urejenosti bolezni: urejena astma, delno urejena, neurejena astma.

Ocena urejenosti astme temelji na preverjanju 4 kliničnih parametrov in se nanaša na zadnje 4 tedne pred oceno bolnika (GINA 2016):

- **dnevni simptomi** astme (ključni podatek za neurejenost; simptomi več kot 2-krat na teden);
- **nočni simptomi** astme (ključni podatek za neurejenost: kadar koli v zadnjih 4 tednih);
- **uporaba kratkodelujočega bronhodilatatorja/olajševalca** (ključni podatek za neurejenost: več kot 2-krat na teden);
- **omejitve bolnika zaradi astme** (ključni podatek za neurejenost: kadar koli v zadnjih 4 tednih).

Astma je:

- **urejena**, ko bolnik nima parametrov neurejenosti,
- **delno je urejena**, ko sta prisotna 1 ali 2 parametra in
- **neurejena**, ko so prisotni 3 ali 4 parametri.

Zdravila za zdravljenje astme delimo na:

- **Preprečevalce** (inhalacijski glukokortikoidi, antagonisti levkotrienskih receptorjev), ki so temeljno zdravljenje in jih bolnik prejema vsak dan.

Imajo protivnetni učinek in se uporabljajo v najmanjšem odmerku, ki ohranja astmo urejeno.

Bolnik naj prejme preprečevalce v naslednjih primerih (14,15,16):

- dnevni simptomi astme več kot 2-krat na mesec,
- nočni simptomi astme več kot enkrat na mesec,
- kateri koli simptomi astme ob prisotnih dejavnih tveganja za poslabšanje bolezni (Tabela 4).

- **Olajševalce** (kratko delujoči beta-agonisti), ki se uporabljajo po potrebi ob nastopu respiracijske simptomatike.
- **Dolgodelujoče bronhodilatatorje** LABA (beta-agonisti) in LAMA (antiholinergiki), ki jih bolnik NIKOLI ne sme prejemati v monoterapiji, temveč vedno v kombinaciji z inhalacijskimi glukokortikoidi; LAMA pa samo kot dodatek k prej uvedeni terapiji IGK/LABA in ob tem še vedno neurejeni astmi.

Ko se odločimo za predpis preprečevalnega zdravila, je največkrat primerno začeti z monoterapijo z inhalacijskim glukokortikoidom. Začnemo z majhnim odmerkom, razen kadar so težave vsakodnevne in izrazite ali če bolnika sapa prebuja iz spanja. Takrat začnemo s srednjim odmerkom.

Če s tem zdravljenjem bolezen polnoma uredimo, ohranimo isto zdravljenje oziroma poiščemo najmanjše odmerke zdravil, ki še zagotavljajo urejenost astme. Spodbujamo prilagodljivo zdravljenje z manjšimi odmerki IGK v obdobju leta, ko ima konkretni bolnik manj težav. Ni priporočljivo, da odmerke prilagajamo pogosteje kot 3-krat na mesec. V ostalih 3 stopnjah neurejene bolezni zvišujemo stopnjo oziroma korak terapije, dokler ne dosežemo nadzora nad bole-

Tabela 1: Vzdrževalno zdravljenje astme.

	Korak 1	Korak 2	Korak 3	Korak 4	Korak 5
Prva izbira preprečevalca		majhen odmerek IGK	majhen odmerek IGK/LAB A	srednji/velik odmerek IGK/LABA	napotiti za dodatno zdravljenje: biološka terapija astme, tiotropij
Druga izbira preprečevalca	majhen odmerek IGK	antilevkotrien	srednji/velik odmerek IGK mali odmerek IGK + antilevkotrien	dodati tiotropij velik odmerek IGK + antilevkotrien	majhen odmerek OGK
Olajševalec	SABA pp		SABA pp ali mali odmerek IGK/formoterol		

Legenda: IGK: inhalacijski glukokortikoid, SABA: hitro delujoči simpatikomimetik beta2, LABA: dolgodelujoči simpatikomimetik beta2, OGK: oralni glukokortikoid

Tabela 2: Primerljivost odmerkov inhaliranih glukokortikoidov (IGK).

IGK	Majhen dnevni odmerek	Srednji dnevni odmerek	Velik dnevni odmerek
beklometazon	<500 µg	500–1000µg	>1000 µg
budezonid	<400 µg	400–800 µg	>800 µg
ciklezonid	<160 µg	160–320 µg	>320µg
flutikazon	<250 µg	250–500 µg	>500 µg
mometazon	<400 µg	400–800 µg	>800 µg

znijo (če ni drugih stanj, ki poslabšujejo urejenost astme).

Po uvedbi začetnega protiastmatičnega zdravljenja bolnika nadziramo v naslednjih treh mesecih. Ko je astma urejena vsaj tri mesece, lahko odmerek zdravil zmanjšamo (17,18). Če bolnik v težavnosti astme sodi v korake 3, 4 ali 5, naj ključne premike zdravljenja opravi pulmolog ali družinski zdravnik do dokončne potrditve pri pulmologu (tiotropij, kombinacija inhalacijski glukokortikoid/dolgodelujoči bronhodilatator, uvedba systemskega glukokortikoida v vzdrževalno shemo zdravljenja, biološka terapija) (19).

Diagnostični postopek in obravnava v ambulantni družinski medicine (ADM)

Priporočilo 5

D

V ADM se bolnika z astmo obravnava timsko po protokolu. Tim v ADM obravnava bolnike z astmo vsaj enkrat na leto.

Referenčne ambulante so nova oblika organizacije ambulante družinske medicine na primarni ravni (20). Vanjo bodo

postopoma, predvidoma do konca leta 2017, vključene vse ambulate družinske medicine. Bistvena novost je razširitev tima z vključitvijo vsaj 0,5 diplomirane medicinske sestre. Namena te reorganizacije sta učinkovitejše vodenje kroničnih bolnikov ter zgodnje odkrivanje pogostih kroničnih bolezni.

Ob anamnezi variabilnih respiracijskih simptomov bolnik opravi spirometrijo, v primeru obstruktivne motnje ventilacije pa še bronhodilatacijski test. Ta se opravi le, če je spirometrija tehnično pravilna (21), sicer je test brez diagnostične vrednosti.

Če je spirometrija normalna, se ob utemeljenem kliničnem sumu za astmo izvede serijsko merjenje PEF ali pa napoti na metaholinski test in opredelitev glede diferencialnih diagnoz. Zato svetujemo, da se bolnik z izvidom spirimetrije napoti v pulmološko ambulanto na sekundarni ali terciarni ravni.

Ker je astma kronična bolezen, ki se z zdravili zdravi trajno, je treba diagnozo postaviti čvrsto. Zato je primerno, da diagnozo astme potrdi pulmolog.

Ambulate družinske medicine, ki nimajo spirometrov, napotijo na spirometrijo glede na lokalne možnosti, še pogosteje pa v pulmološko ambulanto.

Če je predtestna verjetnost astme majhna in bolnik nima pomembnih simptomov, v času diagnostike zdravimo s kratkodelujočim bronhodilatatorjem (*angl.* short acting bronchodilator, SABA), ki ga predpiše zdravnik družinske medicine, po potrebi. Napotitev je s stopnjo nujnosti redno. V primeru velike predtestne verjetnosti in ko bolnik ima simptome, predpišemo majhen odmerek inhalacijskega glukokortikoida (IGK), na primer budezonid 2×200 mg ali ekvivalent ter SABA po potrebi ter napotimo bolnika k pulmologu s stopnjo nujnosti hitro.

V ADM se bolnik z astmo obravnava timsko po protokolu (Priloga 1). Sodelujeta zdravnik in DMS, ki preveri stanje bolnika po protokolu in to poroča zdravniku. Na ravni ADM se vzpostavlja register bolnikov z astmo. V register so vključeni bolniki, ki jim je diagnozo postavil ali potrdil specialist na sekundarni ali terciarni ravni. Novoodkrite bolnike in tiste, ki so že vključeni v register astme, se vsako leto vsaj enkrat povabi na pregled, ki je namenjen ugotavljanju urejenosti bolezni. Tim v referenčni ambulanti tako obravnava bolnike z astmo vsaj enkrat na leto.

Bolnika z neurejeno astmo DMS naroči k zdravniku družinske medicine. Bolnik je lahko pregledan isti ali kak drug dan.

Zdravnik bolnika z neurejeno astmo nadzira individualno:

- od enega do tri mesece po uvedbi preprečevalca;
- od tri do dvanajst mesecev po tem;
- en teden po poslabšanju;
- intenziviranje zdravljenja: za dva do tri mesece, nato ponovna ocena;
- kratkotrajno intenziviranje zdravljenja: od enega do dva tedna, npr. med virusno okužbo.

Pri bolniku z neurejeno astmo svetujemo:

- preverjanje compliance bolnika glede jemanja zdravil in preverjanje inhalacijske tehnike;
- ponovno preverjanje diagnoze astme, s čimer se lahko zaznajo morebitne spremljajoče bolezni, predvsem kronični rinitis;
- preverjanje dejavnikov (kajenje, neselektivni in selektivni blokatorji beta-receptorjev, alergeni) in pridruženih bolezni – Tabela 3;
- prehod na višjo stopnjo zdravljenja;

- napotitev na sekundarno ali terciarno raven pri težavah na kateri koli ravni.

Če urejenosti astme na primarni ravni ni mogoče doseči, je potrebna napotitev k pulmologu.

V ostalih (nereferenčnih) ambulan- tah družinske medicine bolnike z astmo obravnava zdravnik v skladu s smerni- cami za obravnavo astme. Nadzor ureje- nosti astme je potreben vsaj enkrat letno po prej navedenih merilih. Spirometrijo bolnik opravi glede na možnosti preiska- ve v lokalnem okolju.

Napotitev na sekundarno raven

Priporočilo 6

D

Če urejenosti astme na primarni ravni ni mogoče doseči, je potrebna na- potitev na sekundarno raven.

Zdravnik družinske medicine napoti bolnika z astmo na sekundarno raven v naslednjih primerih:

- ocena glede imunoterapije (alergijska astma in rinitis);
- sum na poklicno astmo ali astmo, ki jo poklicno okolje poslabšuje;
- ocena delovne sposobnosti, povezane z astmo;
- predoperacijska priprava bolnika s slabo urejeno astmo;
- sum na aspirinsko intoleranco (22);
- slabo urejena astma s pogostimi po- slabšanji, predpis oralnega glukokor- tikoida več kot enkrat v letu;
- stalno velik odmerek IGK;
- življenje ogrožajoče poslabšanje v preteklosti;
- neželeni učinki zdravil;
- hkratni sistemski simptomi, ki kaže- jo na zaplete astme (npr. na alergijsko bronhopulmonalno mikozo, vaskuli- tis);

- nosečnice z astmo.

Obravnavo bolnika v specialistični ambulanti s programom pulmologije

Priporočilo 7

D

Ker je astma kronična bolezen, ki se z zdravili zdravi trajno, je treba dia- gnozo postaviti čvrsto. Zato naj dia- gnozo astme potrdi ali ovrže pulmo- log.

Ker je astma kronična bolezen, ki se z zdravili zdravi trajno, je treba diagno- zo postaviti čvrsto. Potrditev diagnoze ob sumu na astmo (op.: nabor naštetih preiskav ne pomeni, da se morajo vse te preiskave narediti pri vsakem bolniku):

1. Anamneza.
2. Klinični pregled (RR, oksimetrija, frekvenca dihanja, frekvenca srčnega utripa).
3. Preiskave pljučne funkcije, ki so do- stopne na sekundarni ravni:
 - spirometrija,
 - variabilnost PEF,
 - bronhodilatatorni test,
 - metaholinski test,*
 - eNO,*
 - difuzijska kapaciteta (ob postavlja- nju diagnoze po presoji pulmologa in ob diagnostičnih dilemah).*
4. Osnovni kožni vbodni testi alergije z vdihanimi alergeni (opomba: za testi- ranje alergije je treba imeti alergolo- ško izobrazbo).*
5. Slikovna diagnostika – diferencialna diagnoza (posvet z radiologi).
6. EKG – diferencialna diagnoza.
7. Osnovni laboratorijski testi
 - krvne preiskave (KKS, DKS);
 - izmeček na eozinofilce* v ustano- vah, kjer je to mogoče;

- citologija induciranelega izmečka* v ustanovah, kjer je to mogoče.
8. Uvedba terapije in optimizacija terapije: inhalacijska terapija, specifična imunoterapija (opomba: za imunoterapijo je treba imeti alergološko izobrazbo), indikacija za biološko zdravljenje.
9. Vodenje bolnikov s problematično astmo v tesnem sodelovanju z družinskim zdravnikom.

Tabela 3: Možni vzroki neurejene astme/vztrajanja simptomov

1. Nepravilno in neredno jemanje zdravil za astmo
2. Pridružene bolezni in stanja
<ul style="list-style-type: none"> • rinosinusitis, nosni polipi; • psihološki dejavniki, depresija, anksioznost; • disfunkcija glasilk (<i>angl.</i> vocal cord dysfunction, VCD) in ORL-patologija, debelost; • kajenje; • apneja v spanju; • hiperventilacijski sindrom; • hormonski vplivi: predmenstruacijsko obdobje, menopavza, menarha, bolezen ščitnice; • gastroezofagealna refluksna bolezen; • zdravila: aspirin, NSAID, blokatorji beta-receptorjev, inhibitorji ACE.
3. Nepravilna diagnoza
<ul style="list-style-type: none"> • KOPB; • eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (Churg-Straussin sindrom); • pomanjkanje alfa-1-antitripsina; • bolezni zgornjih dihalnih poti (alergijski rinitis, nosna polipoza, sinusitis, apneja v spanju); • gastroezofagealni refluks (23); • stenoza traheje (24); • disfunkcija glasik; • cistična fibroza; • alergijska bronhopulmonarna aspergiloza; • pljučna embolija; • eozinofilna pljučnica; • bronhiektazije; • bronhiolitis obliterans; • bolezni srca (srčno popuščanje); • psihološki dejavniki; • sistemske bolezni (tirotoksikoza, karcinoidni sindrom, vaskulitis); • živčnomišične bolezni.

10. Dostopnost za bolnike s subakutnim poslabšanjem astme v osebnem dogovoru z družinskim zdravnikom.
11. Preventiva: napotitev na organizirane programe odvajanja od kajenja, cepljenje proti gripi, cepljenje proti pnevmokoknim okužbam.
12. Individualno učenje uporabe vdihovalnikov in načinov obvladovanja poslabšanja.
13. Šola za astmo.
14. Sledenje – (na sekundarni ravni po presoji izbranega zdravnika).
15. Poslabšanja, ki zahtevajo hospitalizacije, napotimo v centre, kjer je zagotovljeno 24-urno zdravstveno varstvo.
16. Izdelati načrt samozdravljenja astme.

* Preiskavne metode ne sodijo v minimalni nabor specialistične pnevmološke ambulante; nanje se bolnik lahko napoti tja, kjer se to izvaja.

Pri težavah z urejanjem astme je treba pomisliti na možne diferencialne diagnoze ali pridružene bolezni, ki niso odkrite ali pa so nezadovoljivo zdravljene (Tabela 3).

Obravnava bolnika z astmo pri poslabšanju (3)

Priporočilo 8

A

Kratkodelujoči beta agonist v odmerjanju 4–10 vdihov na 20 minut je priporočeno začetno odmerjanje zdravila.

Bolniki naj imajo pisni načrt za samozdravljenje bolezni.

Pri poslabšanju, ki zahtevajo hospitalizacije, napotimo bolnike v centre, kjer je zagotovljeno 24-urno zdravstveno varstvo.

Zdravnik družinske medicine ali zdravnik v urgentni dežurni službi na primarni ravni opravi diferencialno diagnozo dispneje in:

- oceni težo poslabšanja,
- uvede uvodno zdravljenje poslabšanja,
- oceni odziv na uvodno zdravljenje,

Tabela 4: Bolniki, ki imajo v stabilnem stanju povečano tveganje za poslabšanje.

- Merila za neurejeno astmo s testom urejenosti astme (angl. asthma control test, ACT).^{**}
- Velika poraba SABA (poraba več kot enega vdihovalnika na mesec).
- Odsotno/nezadostno/neustrezno zdravljenje z IGK.
- Nizek FEV₁, še zlasti < 60 % norme.
- Psihosocialni ali ekonomski problem.
- Izpostavljanje kajenju, alergenom.
- Komorbidnosti: debelost, rinosinusitis, prehranska alergija.
- Nosečnost.
- Izrazita eozinofilija v izmečku ali krvi.
- Tveganje za smrt: hospitalizacija z intubacijo, alergija za hrano, pike žuželk.

^{**} Točke ACT: 25–20: urejena bolezen; 19 in manj: neurejena bolezen.

- oceni indikacijo za napotitev na sekundarno raven/bolnišnico,
- pripravi načrt spremljanja poslabšanja (med poslabšanjem in za ves teden po poslabšanju).

Vedno pomislimo na to, ali bolnik sodi v skupino s povečanim tveganjem za poslabšanje bolezni (Tabela 4). Ti bolniki potrebujejo pogostejše kontrole, skrbno zdravstveno vzgojo in več nadzora. Prav je, da imajo hiter dostop do lečečega pulmologa.

Težavnost poslabšanja

- **Blago do zmerno:** bolnik govori v stavkih, ni vznemirjen, frekveca dihanja je povišana, vendar ne uporablja dodatnega dihalnega mišičja, srčni utrip 100–120 in nasičenost krvi s kisikom je 90–95 %. PEF > 50 % bolnikove najboljše meritve.
- **Hudo:** bolnik govori v besedah, sedi nagnjen naprej, vznemirjen, frekvenca dihanja > 30/min, uporablja pomožno dihalno mišičje, srčni utrip > 120/min, nasičenost krvi s kisikom < 90 %, PEF < 50 % najboljše bolnikove meritve.
- **Življenje ogrožajoče** stanje je takrat, kadar je bolnik zmeden, zaspan, prsni koš pri avskultaciji pa je tih. V plinski analizi arterijske krvi je hiperkapnija

Ukrepi pri lažjem do zmernem poslabšanju

Priporočilo 9

A

Napotitev v bolnišnico/sekundarno raven ni potrebna, če bolnik ne potrebuje več olajševalca, se PEF normalizira ali vsaj izboljša na 60–80 % lastne vrednosti, je saturacija O₂ > 94 % na sobnem zraku in ima bolnik doma ustrezno okolje.

Ukrepi pri hudem in življenje ogrožajočem poslabšanju so:

- **kratkodelujoči bronhodilatator** salbutamol: 4–10 vpihov vsakih dvajset minut prvo uro, bolnik lahko inhalira prek velikega nastavka. Zdravilo lahko odmerjamo tudi po en vdih na minuto in vsak peti odmerek zamenjamo z ipratropijem/fenoterolom;
- **kisik** ob spremljanju s pulznim oksimetrom, tako da je saturacija, merjena na prstu, 93–95 %;
- **oralni glukokortikoidi:** metilprednizolon v odmerku 1 mg/kg, maksimalno 64 mg na dan. Po poslabšanju se z njimi nadaljuje od 5–7 dni. Postopno zniževanje ni potrebno, če so oralni GK predpisani manj kot 14 dni;
- poviša se odmerek bazične inhalacijske terapije. Odmerek IGK se začasno poveča na maksimalen dnevni odmerek.

Po začetku zdravljenja oceno stanja opravimo po eni uri ali prej. Napotitev na sekundarno raven/bolnišnico **ni potrebna**, če:

- bolnik potrebuje več olajševalca;
- se PEF ne ormalizira ali vsaj izboljša na 60–80 % lastne vrednosti;
- je saturacija O₂ > 94 % na sobnem zraku;
- ima doma ustrezno okolje.

Če se naštetna merila ne dosežejo, bolnika napotimo k pulmologu, ki ga pozna, ali pa v bolnišnično oskrbo. Pregledan mora biti čimprej v istem dnevu (napotnica nujno).

Poslabšanja, ki zahtevajo hospitalizacije, napotimo v centre, kjer je zagotovljeno 24-urno zdravstveno varstvo.

Če ni meril za napotitev, bolnika za spremljanje naročimo na kontrolo čez 2–7 dni. Nasveti bolniku ob kontroli:

- prejemanje višjega odmerka bazičnih inhalacijskih zdravil še dva tedna ali več, če je taka izkušnja iz prejšnjih poslabšanj;

- preverimo dejavnike tveganja za poslabšanje bolezni;
- preverimo razumevanje načrta samozdravljenja, ki ga ima zdravnik v svoji dokumentaciji, bolnik pa doma.

Ukrepi pri hudem in življenje ogrožajočem poslabšanju

Ukrepi pri hudem in življenje ogrožajočem poslabšanju so:

- kratkodelujoči bronhodilatator, npr. en vdih salbutamola na 1–4 minute (ali prek nebulizatorja), dodamo ipratropijev bromid;
- kisik ob spremljanju s pulznim oksimetrom, tako da je saturacija, merjena na prstu, 93–95 %;
- oralni glukokortikoidi – metilprednizolon v odmerku 1 mg/kg;
- nujna napotitev v bolnišnico oziroma na urgentni oddelek in spremljanje vitalnih znakov;
- lahko adrenalin 0,3 mg v mišico in magnezijev sulfat 2 g intravensko.

Po pregledu ali bolnišnični obravnavi naj bolnik prejme izvid z navodili o zdravljenju v treh dneh po opravljeni obravnavi v bolnišnici oziroma takoj po pregledu v urgentni ambulanti. Izvid naj bolnik izroči izbranemu zdravniku.

Napotitev v bolnišnico

Priporočilo 10

A

V bolnišnico napotimo bolnike z življenje ogrožujočim poslabšanjem ali če imajo v anamnezi podatek o predhodni intubaciji in umetnem predihavanju zaradi astme, bolnike, ki ne dosegajo saturacije > 94 % brez dodatka kisika, tiste s pomembnimi pridruženimi boleznimi ter slabo zavzetostjo za zdravljenje.

Indikacije za napotitev v bolnišnico (3):

- hudo in življenje ogrožajoče poslabšanje;
- bolnik ne dosega stracije > 94 % brez dodatka kisika, slab odziv na začeto ambulantno zdravljenje;
- podatek o predhodni intubaciji in mehničnem predihavanju;
- pomembne pridružene bolezni, ki utegnejo zapletati ambulantno zdravljenje (pljučnica, sladkorna bolezen, ishemična bolezen srca, trajno zdravljenje s kisikom na domu, sum na ABPA ali vaskulitis);
- negotove domače razmere;
- slaba zavzetost za zdravljenje.

Napotitev v ambulanto, specializirano za astmo

Priporočilo 11

D

V specializirano ambulanto naj se usmerijo bolniki, ki so bili zaradi astme zdravljeni na intenzivnem oddelku, pri bolnikih, pri katerih diferencialna diagnoza ob neurejeni bolezni presega obravnavo na sekundarni ravni, ko je potrebna uvedba bioloških zdravil s predhodno fenotipizacijo bolezni ter bolnik potrebuje sistemski glukokortikoid več kot 14 dni v letu. Usmerijo naj se nekatere nosečnice in bolniki, katerih astma je povezana z delovnim okoljem.

V ambulantno, specializirano za astmo, se naročijo (25):

1. bolniki, ki so imeli hudo poslabšanje astme in so bili zdravljeni na intenzivnem oddelku;
2. bolniki, ki imajo težko astmo z naslednjimi merili:
 - a. astma, ki zahteva zdravljenje GINA v korakih 4,5 in ostane neurejena kljub zdravljenju, pri čemer se hkrati pojavlja vprašanje diferencialne diagnoze/pridruženih stanj, katerih ocena presega sekundarno raven obravnave;
 - b. sistemski glukokortikoidi več kot štirinajst dni v letu za doseganje urejenosti astme;
 - c. astma, ki zahteva uvedbo bioloških zdravil za astmo (vključno s fenotipizacijo, ki je pred tem potrebna);
 - d. neurejena astma v nosečnosti, predvsem kadar za urejanje astme ne zadostujejo inhalacijska zdravila;
 - e. diagnostika z delovnim mestom povezane astme, ki presega obravnavo na sekundarni ravni in terja obravnavo na skupnem konziliju s specialisti medicine dela.

Prepoznavanje in ocenjevanje dokazov

Priporočila so povzeta po smernicah GINA (Global Initiative for Asthma). Posamezna priporočila se stopnjujejo glede na razpoložljive študije ali mnenja strokovnih skupin (Legenda).

Priloga k članku (Tim referenčne ambulante obravnava bolnika z astmo po naslednjem protokolu) je dostopna v spletni verziji članka na spletni strani Zdravniškega vestnika.

Legenda

Stopnja moči oz. teža priporočila	
A	Priporočilo je podprto z vsaj eno meta-analizo ali z naborom dokazov eksperimentalnih študij (kontrolirane randomizirane raziskave) ali sistematičnih pregledov eksperimentalnih študij z zelo majhno pristranostjo, z doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo.
B	Priporočilo je podprto s kakovostnimi sistematičnimi pregledi raziskav primerov s kontrolami ali kohortnimi raziskavami ali s samimi raziskavami primerov s kontrolami in kohortnimi raziskavami z zelo majhnim tveganjem za pristranost.
C	Priporočilo je podprto s kakovostnimi raziskavami primerov s kontrolami in kohortnimi raziskavami z majhnim tveganjem za pristranost.
D	Priporočilo je podprto z dokazi iz primerov oz. skupin primerov ali z mnenjem strokovnjakov.

Literatura

1. Žavbi M, Korošec P, Fležar M, Škrगत Kristan S, Marc Malovrh M, Rijavec M. Polymorphisms and haplotypes of the chromosome locus 17q12–17q21.1 contribute to adult asthma susceptibility in Slovenian patients. *Hum Immunol.* 2016; 77(6): 527–34.
2. Šuškovič S, Camlek T, Gril M, Hudoklin I, Klobučar A, Koren I. Prevalenca astme pri odraslih v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 2011; 80(6): 451–57.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014. Vancouver, GINA, 2016 [cited 17.5.2016]. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
4. Kristan SS, Malovrh MM, Silar M, Kern I, Fležar M, Kosnik M, et al. Airway angiogenesis in patients with rhinitis and controlled asthma. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39(3): 354–60.
5. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26(5): 948–68.
6. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152(3): 1107–36.
7. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993; 16: 1–100.
8. Fležar M, Šuškovič S, Škrगत K, Košnik M. How to choose and interpret lung function tests in asthma and COPD. *Zdrav Vestn.* 2011; 80(5): 337–345.
9. Weiler J, Anderson SD, Randolph CC, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 Suppl 6: S1–47.
10. Randolph C. Diagnostic Exercise Challenge testing. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011; 11(6): 482–90.
11. Ludviksdottir D, Janson C, Hogman M, Hedestrom H, Bjornsson E, Boman G. Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma. *BHR-Study Group. Respir Med.* 1999; 93(8): 552–6.
12. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. *NEJM.* 2005; 352(21): 2163–73.
13. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360(9347): 1715–21.
14. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2003; 361(9363): 1071–6.
15. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD002738.
16. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med.* 2000; 343(5): 332–6.
17. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther.* 2005; 27(4): 393–406.
18. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(3): 724–9.
19. Sabina Škrगत Kristan. The role of omalizumab in the treatment of adults with severe allergic asthma. *Zdrav Vestn.* 2013; 82(3): 142–9.
20. Poplas Susič T, Švab I, Kersnik J. Projekt referenčnih ambulant v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 2013; 82(10): 635–47.
21. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005 26(2): 319–38.
22. Morgan T, Bajrovič N, Šilar M, Košnik M, Korošec P. Aspirin-induced COX-2 overexpression in monocytes of aspirin-intolerant patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 149(4): 378–84.
23. Bojan Tepeš. Atipični simptomi in znaki gastroezofagealne refluksne bolezni. *Zdrav Vestn.* 2006; 75(4): 247–51.
24. Janez Benedik, Primož Gradišek, Maja Šereg-Bahar, Simona Slabe-Vrečič, Avgust Župevc. Zožitev spodnjega dela grla in sapnika po endotrahealni intubacija. *Zdrav Vestn.* 2007; 76(2): 91–4.
25. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43(2): 343–73.
26. Geršak K, Fras Z, Rems M. Ali vemo, kakšne morajo biti dobre klinične smernice? *Zdrav Vestn.* 2016; 85(1): 6–14.
27. Fras Z, Robida A, Brubnjak-Jevtič V, Rems M, Jug B, Kersnik J, et al. Priročnik za smernice. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2003. p. 1–32.
28. Harbour R, Miller J, Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 2001; 323(7308): 334–6.
29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN grading system 1999–2012. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Healthcare Improvement Scotland; National Academy Press; 2014 [cited 2016 May 1]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html>