

# ASTMA - OSNOVNE ZNAČILNOSTI BOLEZNI IN TEMELJI ZDRAVLJENJA

AVTOR / AUTHOR:

Tina Morgan, mag.farm.

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo  
Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Tel: (04) 2569 358

E-naslov: tina.morgan@klinika-golnik.si

## 1 OSNOVE

Astma je kronična vnetna bolezen dihal, ki prizadane dihalne poti od sapnika do bronhiolov. Značilni simptomi in znaki so posledica vnetja- piskanje v prsih, občutek dispneje (ali težke sape, kratke sape), kašelj, stiskanje v prsih. Simptomi so variabilni. Vzroka nastanka vnetja ne poznamo, lahko ga omilimo, ne znamo pa ga ozdraviti ali preprečevati (1).

### ALI STE VEDELI?

Poglavni simptomi astme so: • piskanje v prsih  
• občutek dispneje • kašelj • stiskanje v prsih

## POVZETEK

Astma spada med najpogostejše kronične bolezni. Je posledica kroničnega vnetja dihalnih poti. Ključni simptomi in znaki so piskanje v prsih, občutek dispneje, kašelj, stiskanje v prsih. Breme bolezni je veliko, ker je bolezen zelo razširjena, ocena prevalence za Slovenijo je 16% populacije med 28 in 65 let. Vnetje in s tem simptomi bolezni so variabilni, poslabšanje bolezni pa lahko ogrozi življenje.

Astma je obstruktivna bolezen, diagnozo se postavi na podlagi vzorca pojavljanja simptomov ter rezultatov preiskav pljučne funkcije. Pomembna je tudi alergološka obravnava bolnikov. Približno 90% astmatikov ima alergijsko obliko bolezni.

Temelj zdravljenja perzistentne oblike bolezni je protivnetno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi, ki so pri večini bolnikov zelo učinkoviti, zato jih je smiselno uporabljati v majhnem odmerku. Velik problem predstavlja vodljivost, ki je zelo pogosto slaba. Drugi problem predstavlja sicer majhen delež bolnikov s težko obliko astme, ki so zaradi bolezni same in zdravljenja bolj podvrženi hudim zapletom.

### KLJUČNE BESEDE:

*astma, obstruktivna bolezen, breme bolezni, inhalacijski glukokortikoidi, urejenost bolezni*

## 2 RAZŠIRJENOST IN BREME BOLEZNI

Astma je ena od najpogostejših kroničnih bolezni. V Sloveniji je ocenjena razširjenost astme med odraslimi (18-65 let) 16%. V raziskavi S. Šuškoviča in sodelavcev je bilo med astmatiki, ki so jih podrobno pregledali, kar 56% ljudi z novoodkrita boleznijo (2). Razširjenosti pri otrocih pri nas niso izmerili, v tujih študijah pa navadno navajajo razširjenost, za približno 50% večjo od tiste pri odraslih. Kjer podatke o razširjenosti bolezni redno spremljajo, ugotavljajo naraščanje razširjenosti v zadnjih letih. V ZDA ugotavljajo upad smrtnosti zaradi astme. Smrt zaradi astme je sicer redek dogodek, pri odraslih je veliko bolj pogosta kot pri otrocih. Do 40% smrti zaradi astme se zgodi pri starejših od 75 let (3).

Breme bolezni je veliko zaradi velike razširjenosti in ker v večji meri prizadane otroke in delovno aktivno populacijo. Poslabšanje bolezni lahko ogrozi življenje. Slika 1 prikazuje

delež astmatikov in bolnikov z zapleti zaradi astme med populacijo 330.000 bolnikov, ki jih oskrbuje ustanova primarnega zdravstva (4).

Slika 1: Breme astme v populaciji pacientov iz primarnega zdravstva, podatki za Združeno Kraljestvo (4)



#### ALI STE VEDELI?

- Ocenjena razširjenost astme v Sloveniji je 16 % (med odraslimi, starimi od 18-65 let)

S finančnega vidika predstavljajo, glede na podatke iz Združenega Kraljestva, največji delež skupnega stroška za obravnavo astme obravnave v primarnem zdravstvu, sledijo izdatki za zdravila (4).

## 3 PATOFIZIOLOGIJA

Astma je obstruktivna bolezen, to pomeni, da lahko, če je vnetje dovolj izraženo, s pomočjo spirometrije izmerimo **obstrukcijo**. Slednjo označuje zmanjšano razmerje med forsiranim ekspiratornim volumnom v prvi sekundi in vitalno kapaciteto (**FEV<sub>1</sub>/VC**). Temu razmerju pravimo tudi **Tiffenaujev indeks** (T.I.).

Obstrukcija v kontekstu bolezni dihal pomeni, da bolnik zraka ne more dovolj hitro izdihati. Pri astmi je obstrukcija posledica dejanske (mehanske) zapore dihalnih poti, kar ne velja za vse obstruktivne bolezni (npr. za emfizem). Pri večini astmatikov je zopora reverzibilna in je posledica zadebeljene stene bronha in bronhokonstrikcije.

#### ALI STE VEDELI?

- Obstrukcija v kontekstu bolezni dihal pomeni, da bolnik zraka ne more dovolj hitro izdihati.

Astmo označuje prisotnost **astmatskega vnetja** v stenah bronhov. Slika vnetnega dogajanja je kompleksna, vključuje različne celice in molekulske mediatorje vnetja. Zanimivo je, da je patološka slika astmatsko vnetega bronha enaka ne glede na tip astme (alergijska, nealergijska, z aspirinsko intoleranco poslabšana, pri otrocih).

Danes kot osrednjo celico pojmuje **limfocit**- celico pomagalko tipa 2 (**Th2**). Ta po stiku z alergenom, ki mu ga predstavijo antigen predstavivne celice (npr. dendritične celice), z ustvarjanjem specifičnega citokinskega miljeja usmerja razvoj astmatskega vnetja. Infiltracija sluznice z **eozinofilci** je zelo značilna za astmo. **Mastociti** sodelujejo pri akutni bronhokonstrikciji ob stiku z alergenom. Infiltracija sluznice z **nevtrofilci** je značilna za težka poslabšanja astme. Zelo pomembne so tudi strukturne celice dihal-predvsem epitelne celice bronhov, pa tudi fibroblasti, celice gladkega mišičja so hipertrofirane in bolj številčne kot običajno, endotelne celice bronhialnega žilja. Zaradi številčnosti so strukturne celice verjetno najpomembnejši vir vnetnih mediatorjev pri vzdrževanju astmatskega vnetja.

Nasledek vnetja je edem stene bronha, epitelne celice so odlučene, zadebeljena je bazalna membrana sluznice, zadebeljena je tudi plast gladkega mišičja, povečane in v večjem številu so čašaste celice, ki izločajo sluz. V steni bronha je tudi povečano število žilic, ki so razširjene.

Dihalne poti manjšine astmatikov se trajno preoblikujejo tako, da obstrukcija postane ireverzibilna.

**Bronhialna preodzivnost** je lastnost dihalnih poti astmatikov, ki označuje večjo dovzetnost bronhialnega mišičja za dražljaje, ki povzročajo bronhokonstrikcijo (5).

## 4 DIAGNOZA

Sum na astmo se postavi, če so v anamnezi prisotni značilni simptomi in znaki astme (glejte Osnove), verjetnost pa je večja, če se ti pojavljajo ponoči ali zgodaj zjutraj, če jih sproži izpostavljenost alergenom, telesna aktivnost ali vdi-

hovanje mrzlega zraka, ter če jih poslabšuje izpostavljenost zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta ali nesteroidnim antirevmatikom. Verjetnost za astmo večja tudi anamneza atopije ter družinska anamneza bolezni.

S spirometrijo se lahko izmeri obstrukcija. Odsotnost obstrukcije v obdobjih brez simptomov ne izključuje astme (6).

Z **bronhodilatatornim testom** ugotavljamo reverzibilnost obstrukcije- FEV<sub>1</sub> izmerimo v izhodiščnem stanju, nato pa še po aplikaciji bronhodilatatorja (beta 2 agonista). Bolj kot je test pozitiven (večje kot je povečanje FEV<sub>1</sub>), bolj je diagnoza astme verjetna.

Z **bronhialnim provokacijskim testom** ugotavljamo bronhialno preodzivnost. Dihalne poti astmatikov se z zmanjšanjem FEV<sub>1</sub> odzovejo na veliko manjše odmerke vdihanega bronhokostriktorja metaholina (muskarinski agonist). Test je slabo specifičen za astmo, v diagnostiki ima negativno napovedno vrednost.

Meritev največjega pretoka zraka med izdihom (peak expiratory flow- **PEF**) je povedna kot relativna vrednost pri posameznem bolniku. Bodisi kot delež najboljšega izmerjenega PEF, bodisi kot variabilnost izmerjenih vrednosti čez dan, s katerimi ugotavljamo povečano cirkadiano variabilnost zapore dihal. Tako lahko na relativno enostaven način merimo, če se bolezen poslabšuje.

Pri diagnostični obravnavi astmatikov je zelo pomembno alergološko testiranje. Sensitizacijo za alergene se dokaže s kožnimi vbodnimi testi ali z merjenjem specifičnih protiteles razreda IgE v krvi (1).

## 5 POSLABŠANJE BOLEZNI

Ojačanje vnetja vodi v poslabšanje astme, ki ga označuje intenziviranje simptomov, poslabšanje pljučne funkcije in povečanje njene variabilnosti. Poslabšanja se praviloma razvijajo počasi (dnevi). Pogosto se začnejo z nočnim kašljem ali s simptomi med naporom.

Najpogostejši vzrok za poslabšanje astme so virusne okužbe dihal. Ocenjujejo, da povzročajo vsaj 85% poslabšanj pri otrocih, 50% pa pri odraslih. Najpogosteje gre za humani rinovirus in respiratorni sincicijski virus (7). Rutinsko zdravljenje z antibiotiki ob poslabšanju astme zato ni potrebno.

Spremembe imunskega celičnega miljeja se pri astmatikih ohranijo še dolgo po preboleli okužbi z virusom, tudi ojačani simptomi zato vztrajajo dolgo po preboleli okužbi. Bolezen se pogosto poslabša tudi zaradi stika z alergenom ter zaradi neprejemanja (dovolj) protivnetnega zdravila. Tudi kajenje zmanjšuje učinkovitost inhalacijskih glukokortikoidov.

Astmo lahko poslabša zaužitje zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta (zlasti neselektivnih) ali nesteroidnih antirevmatikov (ob aspirinski intoleranci) (1).

Preglednica 1: Ocena teže poslabšanja astme (6)

	simptomi	znaki
<b>skorajšnja smrt zaradi astme</b>	hiperkapnija potreba po mehanični ventilaciji	
<b>življenje ogrožujoče poslabšanje astme</b>	motena zavest ali izčrpanost ali aritmija ali hipotenzija ali cianoza ali nemi prsni koš	PEF < 33% maksimalnega oz. predvidenega SpO <sub>2</sub> < 92% PaO <sub>2</sub> < 8 kPa normokapnija (4,6-6,0 kPa)
<b>težko poslabšanje astme</b>	nezmožnost povedati cel stavek v enem dahu	ali PEF 33-50% ali frekvenca dihanja ≥ 25/min ali utrip srca ≥ 110/min
<b>srednje hudo poslabšanje astme</b>	povečana intenzivnost simptomov	in PEF >50-75% najboljšega oz. predvidenega

## 6 ALERGIJSKA IN NEALERGIJSKA ASTMA, INTERMITENTNA IN PERZISTENTNA ASTMA

Pri **alergijskem** tipu bolezn pri bolniku najdemo sensitizacijo za alergen, navadno gre za vdihane alergene, manj pogosto pa za zaužite alergene. Koncentracija IgE v krvi korelira s težo bolezn in pljučno funkcijo. Alergijski tip bolezn je pogostejši (približno 90% bolnikov).

Pri **nealergijski** obliki astme ne najdejo sensitizacije za alergene po mehanizmu takojšnje preobčutljivosti, koncentracija IgE je normalna. Takšna oblika astme je manj pogosta, pojavi se pri približno 10% bolnikov. Nealergijska astma je pogosteje težje potekajoča, lahko je povezana s kroničnim sinusitisom in aspirinsko intoleranco (1,5).

Poklicna astma označuje bolezen, ki se poslabšuje zaradi izpostavljenosti alergenom ali dražečim kemikalijam na delovnem mestu. Nanjo se posumi, ko se simptomatika izboljša v času dopusta (5). Je relativno pogosta, problematična pa je zato, ker ljudi vodi v težke situacije-zamenjava delovnega mesta ni vedno enostavna, lahko je potrebno prešolanje...

Astmo označujemo kot **perzistentno**, ko je simptomatika, ki zahteva uporabo bronhodilatatorja prisotna več kot 2-3-krat na teden ali ko se bolnik zaradi astme zbudi več kot enkrat tedensko. Intermitentna je bolezen, ki se s simptomi in znaki kaže redkeje, kot je opisano zgoraj (6).

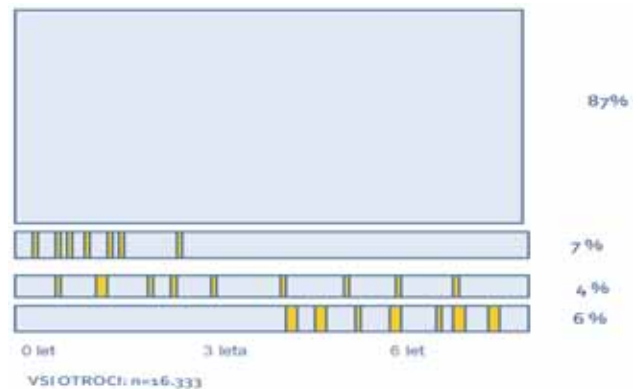
## 7 POTEK BOLEZNI

Astma se pogosto začne v otroštvu, s piskanjem, ki se pojavlja ob različnih priložnostih, najpogosteje ob virusnih okužbah dihal. Slika 2 prikazuje izsledke populacijske študije pri 16.333 otrocih, starih 6-7 let. Trakovi z debelino ponazarjajo delež otrok, ki niso nikoli piskali (87%), tistih, pri katerih je piskanje prehodno, pojavi se zgodaj in izzveni pred tretjim letom starosti (7%), tistih, pri katerih je piskanje ponavljajoče se in se ohranja do šestega leta (4%) ter otrok, ki pričnejo piskati pozno, piskanje pa se ponavlja skozi daljše obdobje (6%) (8).

Veliko otrok, ki občasno piska, bolezen preraste, kaže pa, da je tveganje za kasnejšo astmo večje tedaj, ko se piskanje skozi daljše obdobje ponavlja, sprožajo pa ga, poleg virusnih okužb dihal, tudi drugi dražljaji (stik z alergenom, hladnim zrakom, telesni napor,...) (9).

Atopija (nagnjenost k tvorbi protiteles razred IgE) je najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj alergijske astme. Kljub temu ukrepi za zmanjševanje izpostavljenosti alergenom v zgodnjem otroštvu niso učinkoviti (6).

Slika 2: Ponazoritev deleža otrok z različnimi vzorci piskanja (rumeni kvadrati) (8)



Bolezen, ki se začne v otroštvu, je pogosteje alergijska, medtem ko je oblika, ki se prvič pojavi v odrasli dobi, pogosteje nealergijska, še posebej pri ženskah.

Vzročnost virusnih okužb dihal pri razvoju astme ostaja nedokazana. Verjetna se zdi hipoteza, da lahko okužba z respiratornimi virusi v določeni meri spremeni ali delno vpliva na potek bolezn pri dovzetnih posameznikih, sama po sebi pa ne povzroča bolezn (10).

Pri otrocih astma izzveni pogosteje kot pri odraslih. Pri 30 do 70% otrok se do odraslosti simptomi vsaj bistveno omilijo ali celo izzvenijo.

Malo verjetno je, da bi se pri bolniku teža bolezn bistveno spremenila. Bolniki s težko boleznijo v otroštvu imajo zelo verjetno težko bolezen tudi v odrasli dobi. Kaže, da se strukturne spremembe v njihovih dihalnih poteh zgodijo že zelo zgodaj (9,11)

## 8 TEMELJI VZDRŽEVALNEGA ZDRAVLJENJA PERZISTENTNE ASTME IN UREJENOST BOLEZNI

### ALI STE VEDELI?

- Poglavitno zdravilo za zdravljenje perzistentne astme je inhalacijski glukokortikoid, ki je pri velikem deležu bolnikov zelo učinkovit, smiselno ga je uporabljati v majhnem odmerku.

Poglavitno zdravilo za vzdrževalno zdravljenje perzistentne astme je inhalacijski glukokortikoid, ki je pri velikem deležu bolnikov zelo učinkovit. Zaradi tega lahko upravičeno stremimo k visokim ciljem – cilj zdravljenja je dobro urejena bolezen. Idealno stanje bi bilo:

- brez simptomov podnevi
- brez zbujanja zaradi astme
- brez uporabe bronhodilatatorjev (olajševalcev)
- brez poslabšanj
- brez ovir pri telesni dejavnosti
- normalna pljučna funkcija: FEV<sub>1</sub> in/ali PEF >80% predvidenega

Primeren pripomoček za enostavno ugotavljanje urejenosti astme je Asthma Control Test (Asthma Control Test: ACT®). S pomočjo petih vprašanj ocenjuje prizadetost zaradi simptomov bolezn (12).

Ob slabi urejenosti bolezn stopnjujemo protivnetno zdravljenje, ob dobri pa ga zmanjšujemo. Pred povečevanjem odmerka zdravil oz. dodajanjem novih učinkovin v terapijo je zelo pomembno:

- ugotoviti bolnikovo vodljivost pri jemanju protivnetnih zdravil
- ugotavljanje pravilnosti tehnike jemanja inhalacijskih zdravil
- ugotoviti, ali bolnik kadi, ali je morda izpostavljen drugim poslabševalcem (alergeni, poklicna izpostavljenost, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta...)

**in še nato dodajati zdravila ali povečevati odmerek inhalacijskih glukokortikoidov.**

Ob ugotovljeni dobri urejenosti bolezn je pomembno zmanjševati intenzivnost terapije, saj gre večinoma za bolnike, ki se zdravijo dolga leta. Odmerke inhalacijskih glukokortikoidov zmanjšujemo bolj previdno ob anamnezi težkih poslabšanj v zadnjih petih letih, oz. poslabšanj, ki so zahtevala bolnišnično zdravljenje v zadnjem letu.

Načrt samozdravljenja je pomemben pri zagotavljanju dobre odkrbe bolnikov z astmo (6).

## 9 TEŽKA (ALI TEŽKO VODLJIVA) ASTMA

To je bolezen, ki se kljub prejetemu največjemu odmerku inhalacijskega glukokortikoida kaže s perzistentnimi znaki in simptomi in/ali s pogostimi poslabšanji. Ocenjujejo, da je takšnih bolnikov 5-10% vseh astmatikov. Ti bolniki terjajo posebno obravnavo, saj je pri njih tveganje za resne zaplete bolezn in zdravljenja veliko. Sklepamo lahko, da je med temi bolniki tudi delež takih, ki protivnetnega zdravila ne prejemajo v dovolj velikem odmerku, bodisi zaradi neznanja, bodisi zaradi odporov do zdravljenja. Ločiti takšne bolnike od tistih z boleznijo, ki je slabše odzivna na protivnetno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi, je velik izziv (1,6).

## 10 LITERATURA

1. Šuškovič S, Škrbat S: Poglavlje Astma iz Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Koželj M, Černelc P: *Interna Medicina*, 4. izdaja, str. 398
2. Šuškovič S, Stanislav Šuškovič, Camlek T, Gril M, Hudoklin I, Klobučar A, Koren I, Koterle M, Terzin Krajinovič L, Mežnar B, Silič A: *Prevalenca astme pri odraslih v Sloveniji*. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 451-7
3. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, Liu X: *Trends in Asthma Prevalence, Health Care Use, and Mortality in the United States, 2001–2010*. *NCHS Data Brief Number 94*, May 2012
4. *Asthma Burden* [http://dev.ersnet.org/uploads/Document/f5/WEB\\_CHEMIN\\_1262\\_1168339423.pdf](http://dev.ersnet.org/uploads/Document/f5/WEB_CHEMIN_1262_1168339423.pdf)
5. Barnes P.J. (2012). Poglavlje 254. *Asthma*. V D.L. Longo, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, J.L. Jameson, J. Loscalzo (Eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=9127709>
6. *British guideline on the Management of Astma*. <http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg101.pdf>
7. Jackson DJ, Lemanske Jr RF: *The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception*. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(4):513–522
8. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et al. *Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children*. *SIDRIA Collaborative Group*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1617.
9. Horak E, Lanigan A, Roberts M, et al. *Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42*. *BMJ* 2003; 326:422
11. Jackson DJ, Lemanske Jr RF: *The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception*. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(4):513–522
12. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A: *The Melbourne Asthma Study: 1964-1999*. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Feb;109(2):189-94
13. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, Fu JJ, Wang L, Gibson PG, Wang G: *The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis*. *J Allergy Clin Immunol* 2013 131(3):695-703