

Sabina Škrгат<sup>1</sup>

## Astma in šport pri odraslih

### *Asthma and Sport in Adults*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: šport, astma, zdravljenje, z naporom sprožena bronhokonstrikcija

S telesnim naporom sprožena bronhokonstrikcija je opredeljena kot prehodno, reverzibilno zoženje spodnjih dihalnih poti, ki sledi fizični aktivnosti. Zgodi se v prisotnosti ali odsotnosti klinično prepoznane astme. V splošni populaciji je prevalenca z naporom sprožene bronhokonstrikcije 7–20%. Pri atletih, pri katerih je ta delež višji (okoli 50%), pa je prevalenca odvisna od vrste športa, okoliščin, kjer se šport izvaja, in ravnih maksimalne obremenitve. Izguba vode na nivoju dihalne poti kot odgovor na povečano ventilacijo je ključni začetni stimulus za nastanek z naporom sprožene bronhokonstrikcije. Pri razlagi mehanizma z naporom sprožene bronhokonstrikcije obstajata dve teoriji: termalna in osmotska teorija. V laboratoriju postavitev diagnoze ni lahka. Diagnostični testi morajo temeljiti na dognanjih patogeneze in patofiziologije z naporom sprožene bronhokonstrikcije. Za sproženje dehidracije in povečanje osmolarnosti tekočinske plasti epitelijske dihalne poti mora stopnja izgube vode preseči njeno nadomeščanje na nivoju prvih deset generacij bronhijev. V splošnem velja, da bolj kot je zrak med diagnostičnim testom suh in večja kot je ventilacija, večja je verjetnost, da test ne bo lažno negativen. Obstajata dve obliki bronhoprovokacijskih testov: direktni in indirektni. Razlikujeta se po mehanizmu oziroma načinu sproženja bronhokonstrikcije. Zdravljenje z naporom sprožene bronhokonstrikcije temelji na principih, ki veljajo za zdravljenje astme: to je protivnetna in bronhodilatatorna komponenta. Med nefarmakološkimi načini preprečevanja z naporom sprožene bronhokonstrikcije svetujemo ogrevanje pred predvideno fizično aktivnostjo.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: exercise, asthma, treatment, exercise-induced bronchoconstriction

Exercise-induced bronchoconstriction is defined as reversible narrowing of distal airways that follows vigorous exercise in the presence or absence of clinically recognised asthma. The prevalence in general population is 7–20%, in athletes even higher, around 50%. Water depletion at the level of airways is a reaction to increased minute ventilation and represents a stimulus to exercise-induced bronchoconstriction. There are two theories seeking to explain exercise-induced bronchoconstriction: thermal and osmotic. In the laboratory conditions, the establishment of the diagnosis can be difficult. The type of protocol used for diagnosis must consider mechanistic factors for exercise-induced bronchoconstriction. To elicit dehydration of the airway surface liquid and to cause a transient increase in its osmolality, the rate of water loss must exceed the rate of return in the

<sup>1</sup> Doc. dr. Sabina Škrгат, dr. med., Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 34, 4204 Golnik; sabina.skrगत@klinika-golnik.si

first 10 generations of airways. In general, the drier the inspired air and the higher the ventilation sustained during exercise, the less likely a false negative test result will occur. There are two forms of bronchoprovocation: direct and indirect. They differ with respect to basic mechanisms of inducing bronchoprovocation. The management of exercise-induced bronchoconstriction should include both prevention and treatment directed toward the underlying asthma and bronchial hyperresponsiveness. Among the nonfarmacological components of treatment, high intensity warm up is recommended.

## UVOD

S telesnim naporom sprožena bronhokonstrikcija (angl. *exercise-induced bronchoconstriction*, EIB) je opredeljena kot prehodno, reverzibilno zoženje spodnjih dihalnih poti, ki sledi fizični aktivnosti. Zgodi se v prisotnosti ali odsotnosti klinično prepoznane astme. Termin z naporom sprožena astma (angl. *exercise induced asthma*, EIA) se ne uporablja več, saj telesna aktivnost ne »povzroča« astme, ampak sproža bronhokonstrikcijo (1). Z naporom sprožena bronhokonstrikcija je odraz pretirane odzivnosti dihalnih poti in je pogosto prvi znak astme, pa tudi znak, ki zadnji v vrsti izzveni po poslabšanju astme. Z naporom sprožena bronhokonstrikcija se pojavi pri do 90 % bolnikov z astmo in pri 40 % tistih, ki imajo alergijski rinitis (2). Posamezniki s težjim potekom in neurejeno astmo imajo z naporom povzročeno bronhokonstrikcijo pogosteje kot tisti bolniki, kjer je astma urejena ali je potek bolezni lažji (1). V splošni populaciji je prevalenca z naporom sprožene bronhokonstrikcije 7–20 % (2). Pri atletih, pri katerih je ta delež višji (približno 50 %), pa je prevalenca odvisna od vrste športa, okoliščin, kjer se šport izvaja, in ravni maksimalne obremenitve (1).

V prispevku povzemamo patofiziološke značilnosti z naporom sprožene bronhokonstrikcije, diagnostični pristop ter zdravljenje tega problema. Ker gre za mlade, aktivne posameznike z nemalokrat visokimi cilji, je v klinični praksi to pogosto trd diagnostični in terapevtski ored.

## KAJ SPODBUJA Z NAPOROM SPROŽENO BRONHOKONSTRIKCIJO?

Z naporom sprožena bronhokonstrikcija se pojavi zaradi izgube vode iz dihalnih poti, ki je posledica gretja in vlaženja velikih volumnov zraka v kratkem času. Glavna determinanta za težo odgovora dihalnih poti je vsebnost vode v vdihanem zraku in raven ventilacije med telesnim naporom (1, 3).

Preden vdihani zrak doseže spodnje dihalne poti, se mora v fizioloških pogojih ogreti in navlažiti (37 °C in 44 mgH<sub>2</sub>O/l). Do kolikšne mere se bo vdihani zrak ogrel in navlažil, je odvisno od temperature in vlažnosti vdihanega zraka ter od minutne ventilacije posameznika. Toplota in vlaga prehajata iz mukoze v vdihani zrak zaradi temperaturnih in tlačnih gradientov. Med tem procesom poteka ohlajanje dihalnih poti (4). V mirnem dihanju se zrak ogreje in navlaži že v zgornjih dihalnih poteh, torej ko prehaja mimo nosne sluznice. Pri telesnem naporu se minutna ventilacija poveča tudi preko 30 l/min, način dihanja se spremeni iz dihanja preko nosu na dihanje preko odprtih ust (1, 3, 5). Na ta način pri povečani ventilaciji prehaja v spodnja dihalna pota premalo vlažen in topel zrak, potrebno vlaženje in gretje zraka tako prevzamejo spodnje dihalne poti (3).

Na epitelij spodnje dihalne poti se prilega tanka plast vode, ki predstavlja takojšnji vir vlaženja vdihanega zraka. Epitelij ima vlogo absorpcije med mimim dihanjem, med povečanjem ventilacije pa prevzame funkcijo sekretorne površine zato, da nadomesti primanjkljaj v vodni plasti (6).

Osmolarnost vodne plasti je 290–320 mOsmol, vsebuje natrij, klorid, kalij in kalcijeve ione. Med povečanjem minutne ventilacije preko 40 l/min grozi dehidracija in povečanje osmolarnosti vodne plasti epitelijske. Hitro nadomeščanje vode se zgodi s kondenzacijo vode iz izdihanega zraka, ki prihaja iz alveolov in je zato toplejši kot mukoza dihalnih poti. Drugi mehanizem nadomeščanja vode je preko osmotskega gradienta iz bronhialne cirkulacije do površine epitelijske dihalne poti z namenom vzpostavljanja normalne osmolarnosti (3). Kljub tem homeostatskim mehanizmom pa matematični modeli ocenjujejo, da se iz spodnjih dihalnih poti izgubi okoli 40 % vode v minuti v temperaturnih pogojih med 22–26 °C, 40% vlažnosti in ventilaciji 60 l/min (3, 7, 8).

Opisana izguba vode na nivoju dihalne poti kot odgovor na povečano ventilacijo je ključni začetni stimulus za nastanek z naporom sprožene bronhokonstrikcije.

## **PATOFIZIOLOGIJA Z NAPOROM SPROŽENE BRONHOKONSTRIKCIJE**

Pri razlagi mehanizma z naporom sprožene bronhokonstrikcije obstajata dve teoriji: termalna in osmotska teorija.

Termalna teorija temelji na razlagi, da ohlajanje dihalnih poti ob izparevanju vode povzroča vazokonstrikcijo bronhialnega žilja. Pri ponovnem segrevanju pa prihaja do zoženja dihalnih poti zaradi mehaničnih razlogov: ponovna polnitev žilja, povečana prepustnost žilja in edem stene dihalne poti. Teorija torej temelji na vaskularnem dogodku, ki naj ne bi bil vezan na sproščanje mediatorjev ali kontrakcije gladke mišice (2, 3, 9, 10).

Nasprotno pa osmotska teorija temelji na ideji, da je primarna motnja povečana osmolalnost v tekočinski plasti epitelijske, ki pa zajame tudi epitelijske celice in submukoza. Hiperosmolarno okolje aktivira in spodbuja celične mehanizme k sproščanju različnih mediatorjev (11). Mediatorji vključeno z levkotrieni in prostanglandini nato

sodelujejo pri vnetju dihalne poti in okvari respiratornega epitelijske (12, 13). Dodatni mediatorji, ki prispevajo k bronhokonstrikciji, sproženi z naporom, izhajajo iz senzornih živčnih končičev dihalnih poti. Slednje aktivirajo levkotrieni, po aktivaciji sproščajo nevrokinine, ki končno povzročajo bronhokonstrikcijo (12).

Poškodba dihalne poti predstavlja naslednji mehanizem, ki igra pomembno vlogo pri razvoju z naporom sprožene bronhokonstrikcije pri vrhunskih atletih. Med intenzivno vadbo, ki se ponavlja in je dolgotrajna, postanejo mala dihalna pota tista, ki morajo prevzeti vlogo vlaženja in gretja zraka. Zaradi dehidracijske okvare dihalne epitelijske se vklopijo mehanizmi popravljanja: povečana prepustnost drobnega žilja in eksudacija plazme (14). Poleg tega se verjetno spremenijo kontraktilne lastnosti gladke mišične, ki postane občutljivejša na dražljaje zaradi ponavljajočega se izpostavljanja produktom plazme (15, 16). Ta tip okvare lahko pojasni pretirano odzivnost dihalnih poti za metaholin pri atletih, ki trenirajo v hladnem okolju (17). Bronhialna pretirana odzivnost te vrste lahko izzveni po prenehanju intenzivnih treningov. Pri tem tipu okvare tako verjetno ne prihaja do preoblikovanja dihalnih poti in stanje, kot kaže, ni predispozicija za nastanek kronične bolezni (15).

## **DIAGNOZA Z NAPOROM SPROŽENE BRONHOKONSTRIKCIJE**

V laboratoriju postavitev diagnoze ni lahka. Diagnostični testi morajo temeljiti na dognanjih patogeneze in patofiziologije z naporom sprožene bronhokonstrikcije. Za sproženje dehidracije in povečanje osmolarnosti tekočinske plasti epitelijske dihalne poti mora stopnja izgube vode preseči njeno nadomeščanje na nivoju prvih deset generacij bronhijev. V splošnem velja, da bolj kot je zrak med diagnostičnim testom suh in večja kot je ventilacija, večja je verjetnost, da test ne bo lažno negativen (3).

Za to, da izzovemo z naporom sproženo bronhokonstrikcijo, mora biti intenziteta obremenitve v prvih dveh minutah tako velika, da se minutna ventilacija dvigne na vsaj 17,5-kratnik forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV1) ali še bolje za 21-kratnik FEV1, srčna frekvenca pa na več kot 80 % maksimalno predvidene. Ta stopnja obremenitve se mora vzdrževati pri otrocih šest minut in odraslih ter adolescentih osem minut. Tarčna ventilacija se lažje doseže s tekom kot s kolesarjenjem (3). Potreben je vir suhega zraka z nizko vsebnostjo vode, pri nekaterih posameznikih pa dodatno še hladen zrak (3, 16).

S hitrim povečevanjem intenzitete obremenitve se povečuje ventilacija in v nekaj minutah se v proces gretja in vlaženja zraka vključujejo spodnje dihalne poti. Suh zrak, ki je poleg tega še hladen, ta mehanizem še okrepi (3). Če se ventilacija povečuje prepočasi, postanejo dihalne poti refrakratne za nastanek od napora inducirane bronhospazma (18). Dokazali so na primer, da imajo 20-minutno ogrevanje pri submaksimalni obremenitvi ali zaporedni 30-sekundni ogrevalni šprinti protektivni učinek pri nastanku z naporom inducirane bronhospazma, saj dihalne poti postanejo refrakratne za nastanek tega pojava pri velikih telesnih obremenitvah, ki sledijo (19, 20). Poleg tega je pojav z naporom inducirane bronhokonstrikcije celo variabilen v času, tako da en sam negativen provokacijski test le-te še ne izključuje (16).

Pri sami fizični obremenitvi rekreativnega ali vrhunškega športnika s tehnične plati torej obstaja kar nekaj zadržkov. Poleg tehničnih zahtev je potreben izurjen kader, težavna je tudi standardizacija. Prav zato se v klinični praksi za opredelitev do z naporom sprožene bronhokonstrikcije največkrat uporabljajo drugačni provokacijski testi (21).

## FUNKCIONALNO TESTIRANJE PRI SUMU NA Z NAPOROM SPROŽENO BRONHOKONSTRIKCIJO

Obstajata dve obliki bronhoprovokacijskih testov: direktni in indirektni. Razlikujejo se po mehanizmu oziroma načinu sproženja bronhokonstrikcije.

### Direktni bronhoprovokacijski testi

Direktna provokacijska agensa, kot sta metaholin in histamin, učinkujeta neposredno na receptorje bronhialne gladke mišice in tako sprožata kontrakcijo gladke muskulature dihalne poti in s tem bronhokonstrikcijo. Test z metaholinom ima veliko negativno napovedno vrednost, kar pomeni, da negativen izid testa z veliko verjetnostjo astmo izključuje (22, 23). Pri interpretaciji pozitivnega testa pa je treba biti pazljiv. Opisana je na primer visoka prevalenca pozitivnega metaholinskega testiranja v skupini vrhunskih tekačev na smučeh, ki so bili povsem brez respiratornih simptomov (24). Avtorji podajajo različne možne razlage bronhialne hiperreaktivnosti na metaholin pri asimptomatskih tekačih na smučeh: na eni strani kot posledica poškodbe dihalne poti zaradi ventilacije velikih volumnov hladnega zraka in na drugi preprosto nizka stopnja percepcije respiratornih simptomov.

### Indirektni bronhoprovokacijski testi

Med te teste sodijo poleg testov obremenitve (cikloergometrija, trak, prosti tek) še testiranje:

- s hipertonično raztopino natrijevega klorida,
- z adenozin monofosfatom (AMP),
- z manitolom in
- test evkapnične hiperventilacije (EHV).

V klinični praksi se uporabljata test evkapnične hiperventilacije ter manitol in testi obremenitve. Indirektni testi so prikazani v tabeli 1.

**Tabela 1.** Primerjava indirektnih testov bronhokonstrikcije (25, 26). (++++) – odlično, (+++) – zelo dobro, (++) – dobro, (+) – šibko, PNV – pozitivna napovedna vrednost, NNV – negativna napovedna vrednost, FDA – Zvezni urad za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*).

Značilnost	Obremenitev v laboratorijskih pogojih	Evkapnična hiperventilacija	Manitol	Hipertonična NaCl	Adenozin monofosfat
Senzitivnost za z naporom sproženo bronhokonstrikcijo	++++	++++	+	+	+
Specifičnost za z naporom sproženo bronhokonstrikcijo	++++	++++	+++	+++	+++
Senzitivnost za astmo	++	++	+++	+++	+++
Specifičnost za astmo	+++	+++	+++	+++	+++
PNV za z naporom sproženo bronhokonstrikcijo	+++	+++	++	++	++
PNV za astmo	+++	+++	+++	+++	+++
NNV za z naporom sproženo bronhokonstrikcijo	+++	+++	+	+	+
NNV za astmo	+	+	+	+	+
Poteka test s telesno obremenitvijo?	da	ne	ne	ne	ne
Korelacija z vnetjem v dihalnih poteh	visoka	visoka	visoka	visoka	visoka
Korelacija s simptomi z naporom sprožene bronhokonstrikcije	minimalna	minimalna	minimalna	minimalna	minimalna
Odobrena s strani FDA	neopredeljena	neopredeljena	da	neopredeljena	ne

### Testi s fizično obremenitvijo

Pred obremenitvijo se opravi spirometrija. Po priporočilih Ameriškega torakalnega združenja in Evropskega respiratornega združenja je za diagnozo z naporom sprožene bronhokonstrikcije po naporu diagnosticen 10 % padec FEV1 (27, 28). Protokol obremenitve traja 6–8 minut pri pogojih okolja: temperatura zraka 20–25 °C in relativna vlažnost pod 50 %. Obenem obstajajo zahteve glede minutne ventilacije in doseganja srčne frekvence. Test zahteva izurjeno ekipo ter opremo.

### Test evkapnične hiperventilacije

Test je bil standardiziran s strani ameriške vojske za oceno z naporom sprožene bronhokonstrikcije pri novincih z astmo, šele kasneje so ga uporabili pri vrhunskih atletih (29).

Po priporočilu Mednarodne olimpijske komisije je test EVH pri diagnozi z naporom povzročene bronhokonstrikcije priporočen kot zlati standard za odobritev uporabe betaagonistov v vdihani obliki pred tekmovanjem. Test poteka z vdihovanjem mešanice plinov (4,9–5,0 % CO<sub>2</sub>, 21 % O<sub>2</sub> ter N<sub>2</sub>), med katerim preiskovanec diha z veliko minutno ventilacijo (21–30-kratnik FEV1). Za vrhunske športnike je priporočljiva minutna ventilacija 30-kratnik FEV1. Za diagnozo od z naporom sprožene bronhokonstrikcije je potreben vsaj 10 % padec FEV1 (30). Test je na voljo le v specializiranih laboratorijih.

### Test z manitolom

Preiskovanec vdihuje manitol v obliki prahu. Kot pri testu s telesno obremenitvijo, EVH in hipertoničnim NaCl gre tudi pri tem

indirektnem testu za nastajanje hipero-smolarnega okolja v dihalnih poteh, ki vodi v sproščanje mediatorjev s posledično kontrakcijo gladke miškulature dihalnih poti (25). Eno minuto po vsakem odmerku manitola (oziroma 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg, 160 mg in 160 mg) se izmeri FEV1. Test se prekine, ko FEV1 pade za 15% (PD 15) in več od izhodne vrednosti, ko med enim in naslednjim odmerkom FEV1 pade za 10% in več ali ko se doseže kumulativni odmerek 635 mg (25). Opisana je dobra korelacija med zmanjšanjem vnetja v dihalnih poteh (npr. po uvedbi zdravljenja z inhalacijskim glukokortikoidom) in zmanjšano občutljivostjo (PD 15) za manitol (31). Test je enostaven, poceni, uporaben torej pri ljudeh z astmo, ki imajo težave pri telesnem naporu (25).

## ZDRAVLJENJE Z NAPOROM SPROŽENE BRONHOKONSTRIKCIJE

Pri zdravljenju vključujemo nefarmakološke in farmakološke načine zdravljenja.

### Nefarmakološki pristopi

#### Ogrevanje pred telesno obremenitvijo

Stopnja obremenitve v času ogrevanja naj bo taka, da preiskovanec doseže 60–80% predvidene maksimalne srčne frekvence. Običajno zadostuje 10-minutno ogrevanje. Tekalci se lahko ogrevajo tako, da tečejo kratke šprinte. Po epizodi z naporom sprožene bronhokonstrikcije nastopi tako imenovana refrakratna epizoda, ki traja od ene do štirih ur in v kateri se nov pojav bronhokonstrikcije ne zgodi. Refrakratna doba nastopi tudi, ko uvodno ogrevanje ne sproži bronhokonstrikcije.

Hladen in suh zrak povzroča največ težav. S pokritjem ust in nosu z zaščito, kot sta maska ali tkanina, dosežemo, da je vdihani zrak toplejši, in tako lahko zmanjšamo stopnjo težav (32, 33).

#### Zmanjšan vnos soli

Opisani so primeri zmanjšane z naporom sprožene bronhokonstrikcije pri ljudeh

z astmo po 2–5-tedenskem obdobju diete z manjšim vnosom soli. Dolgotrajni učinki tega pristopa na pojav z naporom sprožene bronhokonstrikcije niso znani (34, 35).

### Omega-3-maščobne kisline in vitamin C

Omega-3-maščobne kisline kompetitivno delujejo z arahidonsko kislino kot substrat za nastanek proinflammatoryh mediatorjev, kot so levkotrieni in prostaglandini, ter citokinov. V manjših študijah so pri atletih, ki so tri tedne uživali omega-3-maščobne kisline, opazovali manjšo porabo bronhodilatatorjev betaagonistov ter manj vnetja na nivoju dihalnih poti (36). Podobna poročila obstajajo za uživanje vitamina C (37). Tako za omega-3 kot za vitamin C pa bodo šele večje študije opredelile pomen teh substanc v preprečevanju z naporom sprožene bronhokonstrikcije.

### Farmakološki pristopi

Zdravljenje z naporom sprožene bronhokonstrikcije temelji na principih, ki veljajo za zdravljenje astme: to je protivnetna in bronhodilatatorna komponenta. Bolnikom z dnevnimi simptomi astme priporočimo redno, to je vsakodnevno, zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi (GINA-smernice). Ta hip ni jasnega zaključka o enotni obravnavi bolnika z astmo, ki ima malo težav v mirovanju, vendar simptome astme med telesnim naporom. Še več, pri bolnikih, ki imajo z naporom sproženo bronhokonstrikcijo, pogostnost težav preprosto odseva frekvenco fizične aktivnosti. Bolniki zato jemljejo kratko delujoče betaagoniste (angl. *short acting beta adrenergic receptor agonist*, SABA). Ta skupina bolnikov torej ni enaka tistim astmatikom, ki SABA jemljejo zaradi dnevnih težav z astmo in jih smernice tako uvrščajo v skupino neurejene astme (38).

#### Betaagonisti

Kratko delujoči betaagonisti (SABA) in dolgo delujoči betaagonisti (angl. *long acting beta adrenergic receptor agonist*, LABA) so

najučinkovitejše učinkovine, ki preprečujejo nastanek z naporom sprožene bronhokonstrikcije oziroma prekinjajo že nastalo bronhokonstrikcijo (39).

Pred telesnim naporom SABA dobro učinkujejo in so zdravila prvega izbora. Učinkovina prične klinično učinkovati v 5–20 minutah ter učinkuje 2–4 ure (40). Uporabljena so pogosto kot monoterapija za profilakso in zdravljenje z naporom sprožene bronhokonstrikcije. Po drugi strani LABA preprečujejo nastanek EIB 12 ur, vendar se razlikujejo v pričetku njihovega delovanja. Formeterol prične delovati po 15 minutah, salmeterol pa 30 minut po inhalaciji zdravila (41–43).

Nastanek tolerance je glavna ovira pri vsakdanji rabi LABA in SABA. Kaže se kot zmanjšanje stopnje zaščite pred z naporom nastale bronhokonstrikcije, pa tudi čas izzvenenja z naporom sprožene bronhokonstrikcije se podaljša (44). Klinična pomembnost tolerance je proporcionalna teži z naporom sprožene bronhokonstrikcije. Bolniki z blago obliko bronhokonstrikcije pa lahko te tolerance klinično ne čutijo (45). Toleranca se lahko razvije hitro, tudi v 12–24 urah po prvem odmerku (46). Mehanizem tolerance ni čisto jasen, vključuje pa zmanjšano izražanje betareceptorjev na celicah respiratornega sistema s posledičnim manjšim bronhodilatacijskim učinkom. Razvije se neodvisno od predpisa inhalacijskega glukokortikoida.

LABA se pri bolniku z astmo ne sme nikoli predpisovati v monoterapiji zaradi možnosti povečane smrtnosti med poslabšanjem astme (47).

### Inhalacijski glukokortikoidi

Mladi odrasli, ki se s športom ukvarjajo rekreativno, npr. manj kot deset ur teden sko, imajo lahko klasično eozinofilno astmo in torej dobro občutljivost za zdravljenje z inhalacijskim glukokortikoidom (angl. *inhaled corticosteroid*, ICS). To skupino ljudi moramo zdraviti z inhalacijskimi glukokor-

tikoidi v monoterapiji, lahko dodamo LABA ali antilevkotrien (48). Uporaba ICS ne prepreči razvoj tolerance na betaagoniste. Pri elitnih atletih in tistih, ki trenirajo dnevno, pa verjetno obstaja drugačen fenotip astme, ki ga ne označuje eozinofilno vnetje. V teh primerih so ICS manj učinkoviti (49).

ICS ne pomagajo pri profilaksi z naporom sprožene bronhokonstrikcije, so pa učinkoviti pri minimaliziranju števila in teže z naporom sproženih epizod bronhokonstrikcije. V primeru vztrajanja z naporom sprožene bronhokonstrikcije naj se odmerek ICS poveča. Eden od možnih načinov spremljanja kontrole astme pri elitnih atletih je merjenje pretirane bronhialne odzivnosti z uporabo indirektnih provokacijskih testov ter prilagajanje odmerkov ICS skladno s kliniko in izvidi provokacijskih testov (38).

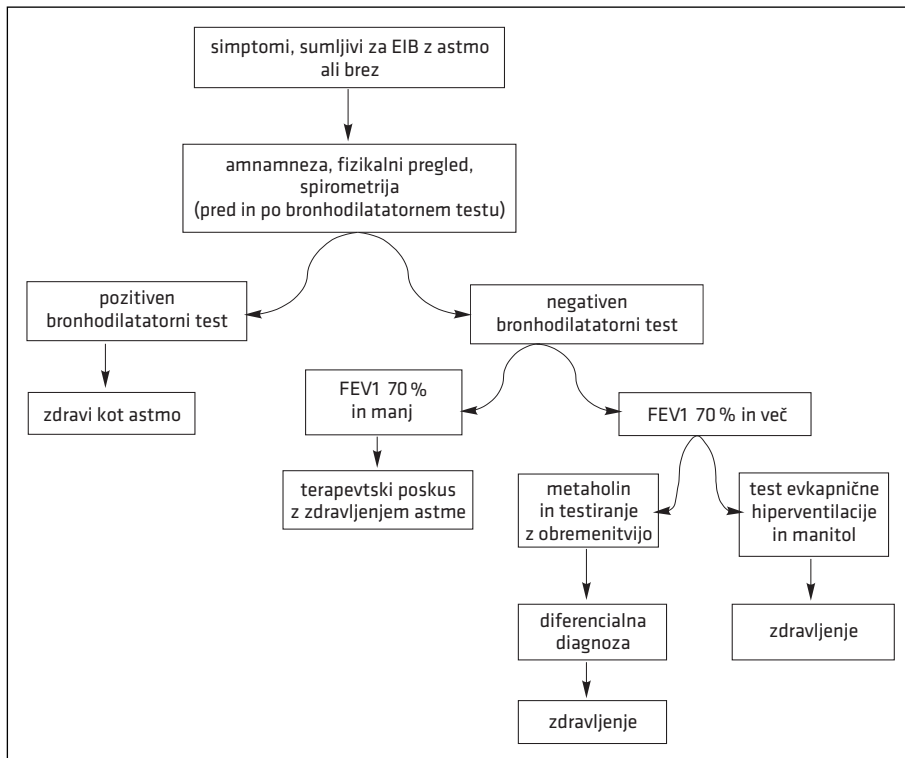
### Antilevkotrieni

Antilevkotrieni nimajo akutnega bronhodilatatornega učinka in ne odpravljajo z naporom sprožene bronhokonstrikcije, ko se enkrat pojavi. Montelukast je lahko učinkovit kot monoterapija pri posameznikih, ki imajo z naporom sproženo bronhokonstrikcijo in trenirajo nekajkrat na teden. Vedeti moramo, da je učinkovitost montelukasta heterogen in je pri nekaterih učinkovit, pri drugih ne (38).

Obravnava športnika s sumom na EIB je podana v sliki 1.

## ZAKLJUČEK

Z naporom sprožena bronhokonstrikcija je dogajanje, ki pomembno zmanjšuje kvaliteto življenja bolnikom z astmo. Z naporom sproženo bronhokonstrikcijo zdravimo po načelih zdravljenja astme. Predvsem pri elitnih atletih je mehanizem vnetnih in patofizioloških poti drugačen, zato se tudi terapevtski pristop k obravnavi z naporom sprožene bronhokonstrikcije nekoliko razlikuje. Za preprečevanje nastanka z naporom sprožene bronhokonstrikcije so lahko



**Slika 1.** Algoritem obravnave športnika s sumom na z naporom sproženo bronhokonstrikcijo. Pozitiven bronhodilatatorni test – porast forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi za 12 % od norme in hkrati vsaj za 200 ml od izhodiščne vrednosti. EIB – z naporom sprožena bronhokonstrikcija, FEV1 – forsiran ekspiratorni volumen v prvi sekundi.

dovolj SABA, v primeru simptomatike oziroma neurejene astme pa moramo dodati ICS v dnevno uporabo. V primeru uporabe SABA več kot 2-krat na teden, je treba preverjati vzroke neurejene astme. Kot »add on« zdravljenje se lahko uporablja montelukast, možni nefarmakološki pristopi so dodaja-

nje omega-3-maščobnih kislin in vitamina C. Odmerki ICS naj se povečajo v primeru perzistentnega vztrajanja z naporom sprožene bronhokonstrikcije. Iz kliničnih izkušenj je znano, da elitni atleti lahko potrebujejo tudi visoke odmerke ICS.



## LITERATURA

1. Weiler J, Anderson SD, Randolph CC, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (6 Suppl): S1–47.
2. Randolph C. An update on exercise-induced bronchoconstriction with and without asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009; 9 (6): 433–8.
3. Anderson SD, Kippelen P. Stimulus and mechanisms of exercise-induced bronchoconstriction. *Breathe.* 2010; 7 (1): 25–33.
4. Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, et al. *Middleton's Allergy Principles and Practice*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Publisher; 2009.
5. Niinimaa V, Cole P, Mintz S, et al. The switching point from nasal to oronasal breathing. *Respir Physiol.* 1980; 42 (1): 61–71.
6. Anderson SD, Schoeffel RE, Folet R, et al. Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis.* 1982; 63 (5): 459–71.
7. Anderson SD, Daviskas E. Pathophysiology of exercise-induced asthma: role of respiratory water loss. In: Weiler JM, ed. *Allergic and Respiratory Disease in Sports Medicine*. New York: Marcel Dekker; 1997.
8. Daviskas E, Gonda I, Anderson SD. Local airway heat and water vapour losses. *Respir Physiol.* 1991; 84 (1): 115–32.
9. McFadden ER, Pichurko BM. Intraairway thermal profiles during exercise and hyperventilation in normal man. *J Clin Invest.* 1985; 76 (3): 1007–10.
10. McFadden ER, Lenner KA, Strohl KP. Postexercise airway rewarming and thermally induced asthma. *J Clin Invest.* 1986; 78 (1): 18–25.
11. Anderson SD, Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005; 5 (2): 116–22.
12. Hallstrand TS, Henderson WR. Role of leukotrienes in exercise-induced bronchoconstriction. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009; 9 (1): 18–25.
13. Hallstrand TS, Chi EY, Singer AG, et al. Secreted phospholipase A2 group X overexpression in asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176 (11): 1072–8.
14. Persson CG, Erjefalt JS, Greiff L, et al. Plasma-derived proteins in airway defence, disease, and repair of epithelial injury. *Eur Respir J.* 1998; 11 (4): 958–70.
15. Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (2): 225–35.
16. Anderson SD. Exercise-induced bronchoconstriction in the 21st century. *J Am Osteopath Assoc.* 2011; 111 (11 Suppl 7): S3–S10.
17. Sue-Chu M, Brannan JD, Anderson SD, et al. Airway hyperresponsiveness to methacholine, adenosine-5-monophosphate, mannitol, eucapnic voluntary hyperpnea and field exercise challenge in elite cross country skiers. *Br J Sports Med.* 2010; 44 (11): 827–32.
18. Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, et al. The refractory period after eucapnic voluntary hyperventilation challenge and its effect on challenge technique. *Chest.* 1995; 108 (2): 419–24.
19. Reiff DB, Choudry NB, Pride NB, et al. The effect of prolonged submaximal warm-up exercise on exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139 (2): 479–84.
20. Schnall RP, Landau LI. Protective effects of repeated short sprints in Exercise induced asthma. *Thorax.* 1980; 35 (11): 828–32.
21. Pongdee T, Li JT. Exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110 (5): 311–5.
22. Cockcroft D, Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103 (5): 363–9.
23. Cockcroft DW. Direct challenge tests. *Chest.* 2010; 138 (2 Suppl): 185–245.
24. Sue-Chu M, Brannan JD, Anderson DS, et al. Airway hyperresponsiveness to methacholine, adenosine 5 monophosphate, mannitol, eucapnic voluntary hyperpnea and field exercise challenge in elite cross country skiers. *Br J Sports Med.* 2010; 44 (11): 827–32.
25. Weiler J, Anderson SD, Randolph CC, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Annals Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (6 Suppl): S1–S47.
26. Randolph C. Diagnostic Exercise Challenge testing, 2011. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011; 11 (6): 482–90.

27. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. Treatment of exercise induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and their relationship to doping. Part II of the report of the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA (2) LEN. *Allergy*. 2008; 63 (5): 492–505.
28. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board Directors July 1999. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000; 161 (1): 309–29.
29. Roach JM, Hurwitz KM, Argyros GJ, et al. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique. Comparison with methacholine inhalation in asthmatic. *Chest*. 1994; 105 (3): 667–72.
30. Rundell KW, Slee JB. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122 (2): 238–48.
31. Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, et al. Budesonide reduces sensitivity and reactivity to inhaled mannitol in asthmatic subjects. *Respirology*. 2002; 7 (1): 37–44.
32. Eliasson AH, Phillips YY, Rajagopal KR, et al. Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm. *Chest*. 1992; 102 (2): 347–55.
33. Parsons JP, Craig TJ, Stoloff SW, et al. Impact of exercise-related respiratory symptoms in adults with asthma: exercise-induced bronchospasm landmark national survey. *Allergy Asthma Proc*. 2011; 32 (6): 431–7.
34. Evans TM, Rundell KW, Beck KC, et al. Cold air inhalation does not affect the severity of EIB after exercise or eucapnic voluntary hyperventilation. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37 (4): 544–9.
35. DiDario AG, Becker JM. Asthma, sports, and death. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26 (5): 341–4.
36. Randolph CC. Allergic rhinitis and asthma in the athlete. *Allergy Asthma Proc*. 2006; 27 (2): 104–9.
37. Pedersen L, Lund TK, Barnes PJ, et al. Airway responsiveness and inflammation in adolescent elite swimmers. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122 (2): 322–7.
38. Backer V, Sverrild A, Porsbjerg C. Treatment of Exercise-Induced bronchoconstriction *Immunol allergy Clin N Am*. 2013; 33 (3): 347–62.
39. Bousquet J. Global initiative for asthma (GINA) and its objectives. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30 (Suppl 1): 2–5.
40. Sue-Chu M, Henriksen AH, Bjermer L. Non-invasive evaluation of lower airway inflammation in hyper-responsive elite cross-country skiers and asthmatics. *Respir Med*. 1999; 93 (10): 719–25.
41. Ferrari M, Balestreri F, Baratieri S, et al. Evidence of the rapid protective effect of formoterol dry-powder inhalation against exercise-induced bronchospasm in athletes with asthma. *Respiration*. 2000; 67 (5): 510–3.
42. Kemp JP, Dockhorn RJ, Busse WW, et al. Prolonged effect of inhaled salmeterol against exercise-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150 (6): 1612–5.
43. Ferrari M, Segattini C, Zanon R, et al. Comparison of the protective effect of formoterol and of salmeterol against exercise-induced bronchospasm when given immediately before a cycloergometric test. *Respiration*. 2002; 69 (6): 509–12.
44. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, et al. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med*. 1998; 339 (3): 141–6.
45. Haney S, and Hancox RJ. Recovery from bronchoconstriction and bronchodilator tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006; 31 (2-3): 181–96.
46. Drotar DE, Davis EE, and Cockcroft DW. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol 12 hours after starting twice daily treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 80 (1): 31–4.
47. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, et al. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106 (3): 500–6.
48. Spector S, Tan R. Exercise-induced bronchoconstriction update: therapeutic management. *Allergy Asthma Proc*. 2012; 33 (1): 7–12.
49. Loetvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (2): 355–60.