

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

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

Sabina Škrgat,<sup>1,2,13</sup> Davorina Petek,<sup>3</sup> Mitja Košnik,<sup>1,2</sup> Irena Hudoklin,<sup>4</sup> Mihaela Zidarn,<sup>1,2</sup> Nadja Triller,<sup>5</sup> Peter Kopač,<sup>1</sup> Tonka Poplas Susič,<sup>3,6</sup> Saša Letonja,<sup>7</sup> Stanislav Kajba,<sup>8</sup> Ana Ogrič Lapajne,<sup>9</sup> Igor Koren,<sup>10</sup> Ana Novakovič,<sup>10</sup> Irma Rozman,<sup>11</sup> Jure Šorli,<sup>12</sup> Jasmina Gabrijelečič,<sup>13</sup> Natalija Edelbaher,<sup>14</sup> Tjaša Šubic,<sup>15</sup> Nikša Šegota,<sup>16</sup> Mateja Marc Malovrh,<sup>1,2</sup> Irena Šarc,<sup>1</sup> Nissera Bajrovič,<sup>1</sup> Katarina Osolnik,<sup>1</sup> Andrej Pangerc,<sup>17</sup> Matjaž Fležar<sup>1,2</sup>

## Izvleček

Z dokumentom želimo smernice, ki jih predlaga GINA, vključiti v slovenski prostor. Želimo, da bi dokument služil enotne in dogovorjenemu pristopu k obravnavi bolnikov z astmo na primarni in specialistični pulmološki ravni.

<sup>1</sup> Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik, Slovenija

<sup>2</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

<sup>3</sup> Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

<sup>4</sup> Ambulanta za pljučne bolezni in alergije, Trebnje, Slovenija

<sup>5</sup> Dispanzer za pljučne bolezni in tuberkulozo, Zdravstveni dom Murska Sobota, Murska Sobota, Slovenija

<sup>6</sup> Zdravstveni dom Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

<sup>7</sup> Pnevmoška in alergološka ambulanta, Zdravstveni dom Jesenice, Jesenice, Slovenija

<sup>8</sup> Specialistična pnevmološka in alergološka ambulanta, Zdravstveni dom Celje, Celje, Slovenija

<sup>9</sup> Internistična ambulanta, Zdravstveni dom Idrija, Idrija, Slovenija

<sup>10</sup> Zavod Pulmoradix, Velenje, Slovenija

<sup>11</sup> Pljučni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Novo mesto, Slovenija

<sup>12</sup> Bolnišnica Topolšica, Topolšica, Slovenija

<sup>13</sup> Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

<sup>14</sup> Univerzitetni Klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

<sup>15</sup> Zdravstvene storitve in svetovanje, Kranj, Slovenija

<sup>16</sup> Pljučna ambulanta Dr. Šegota, Celje, Slovenija

<sup>17</sup> Zdravstveni dom Bled, Bled, Slovenija

**Korespondenca / Correspondence:** Sabina Škrgat, e: [sabina.skrgat@kclj.si](mailto:sabina.skrgat@kclj.si)

**Ključne besede:** astma; primarna zdravstvena raven; specialistična raven – pulmolog

**Key words:** asthma; recommendations; primary health care level; specialist pulmonary level

**Prispelo / Received:** 19. 12. 2021 | **Sprejeto / Accepted:** 5. 1. 2022

**Citirajte kot/Cite as:** Škrgat S, Petek D, Košnik M, Hudoklin I, Zidarn M, Triller N, et al.. Predlog za obravnavo bolnika z astmo na primarni in pulmološki specialistični ravni v Sloveniji. Zdrav Vestn. 2022;91(9–10):D47–D66. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3325>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

## Abstract

The purpose of this document is to implement the GINA's guidelines in the Slovenian health care system. The document is intended to serve as an agreed approach to managing asthma patients at primary and specialist pulmonary levels in Slovenia.

## 1 Uvodna beseda in namen dokumenta

Astma je pogosta bolezen, s katero se zdravniki srečujejo na vseh ravneh zdravstva. Toda velikokrat se pojavlja problem diferencialne diagnoze ali natančnosti diagnoze znotraj skupine obstruktivnih boleznih pljuč. Z dokumentom želimo smernice, ki jih predlaga Globalna iniciativa za astmo (*angl.* Gina), umestiti v Slovenijo in opisati temelje obravnave te bolezni. Služil naj bi čim bolj enotnemu oz. dogovorjenemu pristopu k obravnavi bolnikov. Predstavljamo izvedljiv način sodelovanja med ravnmi obravnave, s katerim lahko smiselno umestimo nacionalna priporočila v Slovenijo. Ključni povod za osvežitev slovenskih priporočil je umik dosedanjega priporočila za predpisovanje kratkodelujočih agonistov beta (olajševalcev) v monoterapiji pri blagi astmi. Odrasli in adolescenti naj imajo v *naporu inhalacijskih zdravil* vedno predpisan inhalacijski glukokortikoid (IGK) oziroma preprečevalec. *Olajševalcev po potrebi brez IGK oziroma preprečevalcev ni več dovoljeno predpisati.* Ob opustitvi preprečevalca so možna poslabšanja, zaradi katerih bolniki potrebujejo bolnišnično obravnavo ali celo lahko umrejo (1-4). To velja tudi za bolnike z blago astmo.

Zdravljenje astme naj se prilagodi posamezniku. Ob postavitvi diagnoze ni možno predvideti, koliko vzdrževalnega zdravljenja bo bolnik potreboval. Ocena stopnje astme se tako dejansko postavlja za nazaj oziroma retrogradno po nekaj mesecih zdravljenja (5,6). Bolnika uvrstimo v ustrezno skupino glede na režim zdravljenja, ki ga potrebuje za vzdrževanje urejenosti bolezni. Spremljamo ga, zberemo podatke o dejavnih tveganja za hujši potek astme in preverjamo urejenost bolezni, saj je stopnja te bolezni dinamičen pojem in se s časom in zdravljenjem spreminja.

Zdravstveni delavec (zdravnik, DMS ...) si mora prizadevati za partnerski odnos z bolnikom z astmo. Optimalno je, če bolnik sam razume svojo bolezen tako dobro, da obvlada prilagajanje odmerkov zdravil poteku bolezni. Pri tem odločilno pomaga individualni načrt zdravljenja. Upoštevamo bolnikove želje in znanje o režimu prejemanja zdravil, tipu vdihovalnika ter tudi zadovoljivost preprečevanja in zdravljenje poslabšanj ob skrbnem spremljanju simptomov (7).

- Bolnik z astmo lahko s pravilnim zdravljenjem:
- prepreči simptome;
  - potrebuje zelo malo zdravil za reševanje težav (olajševalcev);
  - živi normalno, ustvarjalno in dejavno življenje;
  - ima normalno delovanje pljuč;
  - nima potreb po urgentnem zdravljenju ali hospitalizacijah.

## 2 Epidemiologija, klinična slika in diagnosticiranje astme

Prevalenca astme v Sloveniji pri odraslih osebah v starosti 18–65 let je dokaj velika, saj znaša 16 % (8).

Diagnoza astme temelji na anamnezi in funkcijskih preiskavah, manj pa na telesnem pregledu bolnika (7,9). Vsak simptom ima določene značilnosti, ki nekoliko povečujejo verjetnost astme pred opravljenimi testi, čeprav diagnoze le na podlagi anamneze ne moremo zanesljivo postaviti.

### 2.1 Anamneza variabilnih respiracijskih simptomov

Značilni simptomi so piskanje, dispneja, tiščanje v prsnem košu in kašelj, pri čemer:

- imajo bolniki z astmo običajno več kot enega od naštetih simptomov;
- so simptomi v času variabilni, variabilnost se kaže tudi v njihovi intenzivnosti;
- se simptomi pogosteje pojavljajo ali okrepijo ponoči oz. med telesnim naporom ali po njem;
- simptome lahko sprožijo telesni napor, smeh, izpostavitve alergenom, dražljivci ali hladen zrak;
- simptomi se okrepijo med virusno okužbo;
- simptomi se lahko izražajo le sezonsko pri izpostavitvi sezonskim alergenom (7).

Telesni pregled je v stanju, ko ni poslabšanja bolezni, velikokrat normalen, ob poslabšanju pa so polifoni piski v izdihu najpogostejši znak. Ob hujši obstrukciji se pojavijo tudi med vdihom. Stopnja obstrukcije,

izmerjene s spirometrijo, ni v korelaciji s stopnjo piskanja pri pregledu. To še posebej velja za huda poslabšanja astme, pri katerih so pretoki zraka premajhni, da bi lahko izzvali piskanje, in pri otrocih. Pri hudi obstrukciji so piski tihi ali celo izginejo, prsni koš pa je v stanju hiperinflacije.

Vsak bolnik, pri katerem posumimo na astmo, potrebuje spirometrijo, ki mora biti opravljena kakovostno, sicer izvida ne moremo upoštevati (10,11). Obstrukcija se pri astmi pojavlja občasno, zato se pogosto zgodi, da je med pregledom ne izmerimo, kar pa še ne pomeni, da bolnik nima astme. V tem primeru je treba izpeljati metaholinski test, vendar le v stabilni (asimptomatski ali manjšimptomatski) fazi bolezni. Alternativna možnost je, da si bolnik doma meri največji pretok zraka med izdihom (PEF), saj merilnik dobi v lekarni. Meritve mora opravljati najmanj 2 tedna, vsaj zjutraj in zvečer, optimalno pa 3-krat na dan. Nato po zbranih podatkih izračunamo variabilnost PEF.

#### **Priporočilo 1 (A)**

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

## **2.2 Obstrukcija**

Obstrukcija je zmanjšanje Tiffeneaujevega indeksa ( $FEV_1/FVC$ ) za več kot 12 % pod referenčno vrednost za bolnikovo starost in spol. Ob tem je velikokrat prisotno tudi absolutno zmanjšanje forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi ( $FEV_1$ ) pod 80 % referenčne vrednosti za bolnikovo starost in spol. Absolutno zmanjšanje  $FEV_1$  ni nujen pogoj, da diagnosticiramo obstrukcijo. Posebej pri bolnikih z velikim prsnim košem in športnikih je lahko forsirana vitalna kapaciteta (FVC) povečana (tudi za več kot 120 % referenčne vrednosti); če je ob tem  $FEV_1$  100 %, nam bo šele zmanjšano razmerje med obema ( $FEV_1/FVC$ ) razkrilo obstrukcijo (10,11). Normalno razmerje  $FEV_1/FVC$  je pri otrocih nad 0,85, pri zdravih odraslih pa med 0,75 in 0,80.

#### **Priporočilo 2 (D)**

Spirometrija se mora opraviti kakovostno, sicer izvida ne upoštevamo.

Bronhodilatacijski test je čvrst dokaz za astmo le v primeru, ko po dodajanju bronhodilatatorja popolnoma odpravimo obstrukcijo in normaliziramo  $FEV_1$ .

## **2.3 Bronhodilatacijski test (BD-test)**

Test uporabljamo za dokaz reverzibilnosti obstrukcije v dihalih. Za dokaz astme (in izključitev KOPB ter drugih obstruktivnih bolezni pljuč) je poveden le, kadar po vnosu bronhodilatatorja popolnoma odpravimo obstrukcijo in normaliziramo  $FEV_1$ .

Za bronhodilatacijski test pri odrasli osebi uporabimo 4 vdihne (0,4 mg) salbutamola, po možnosti prek dolgega podaljška. Spirometrijo ponovimo 15 minut po prejemu zdravila.

Test je pozitiven, če se  $FEV_1$  poveča za najmanj 12 % izhodne vrednosti, ki smo jo izmerili pred vdihavanjem bronhodilatatorja, in hkrati za vsaj 200 ml. Pozitiven bronhodilatacijski test je tipičen za astmo le ob močnejših porastih  $FEV_1$  (npr. več kot 400 ml) in diagnostičen za astmo ob normalizaciji  $FEV_1$  po prejemu bronhodilatatorja in odpravi obstrukcije (Tiffeneaujev indeks je 0–11 % pod referenčno vrednostjo). Mejno ali blago pozitiven bronhodilatacijski test je možen pri astmi in kronični obstruktivni pljučni bolezni ter drugih obstruktivnih boleznih pljuč. Pri  $FEV_1$  nad 80 % referenčne vrednosti se večkrat zgodi, da je bronhodilatacijski test negativen. V tem primeru se odločamo za bronhialni provokacijski test z metaholinom.

BD-test je lahko negativen med poslabšanji astme ali pri nezdravljeni neurejeni astmi; smiselno ga je ponoviti po nekaj tednih protivnetnega zdravljenja, če je obstrukcija še prisotna. Dan pred testom bolnik ne sme vzeti zdravila, ki vsebuje bronhodilatator.

## **2.4 Provokacijski testi**

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

Za metaholinski test uporabimo nebulizacijsko ali dozimetrično metodo. Slednja je natančnejša, saj z le nekaj vdihmi bolnik prejme natančno določen odmerek metaholina. Odmerke podvajamo do skupnega (kumulativnega) odmerka 2 mg. Pri večjih odmerkih se namreč delež lažno pozitivnih testov značilno poveča. Rezultat izrazimo s PD20 – provokacijski (kumulativni) odmerek metaholina, ki je povzročil 20-odstotno zmanjšanje  $FEV_1$  glede na  $FEV_1$ , izmerjen po vnosu (vdihavanju) fiziološke raztopine.

Pozitivni metaholinski test ni diagnostični znak za astmo. Verjetnost bolezni se veča z zmanjševanjem PD20. Diagnoza je močno odvisna tudi od verjetnosti za astmo pred testom, ki mora biti 30–70 %. Največjo vrednost ima metaholinski test pri izključevanju astme: če je negativen, jo z zelo veliko verjetnostjo tudi izključi (12,13).

Pri iskanju z naporom sprožene bronhokonstrikcije imajo svoje mesto indirektni provokacijski testi, kot sta test s hipertonično raztopino NaCl in test evkapnične hiperventilacije, ter testi z obremenitvijo.

Provokacijski testi se ne izvajajo na primarni ravni zdravstva.

### Priporočilo 3 (C)

Bronhialni provokacijski testi naj se opravljajo le pri izvajalcih na sekundarni oz. terciarni ravni, ki izvajajo dovolj veliko število teh preiskav. Pozitiven metaholinski test (PD20 manjši kot 2 mg) je značilen, ni pa odločilen za postavitev diagnoze astma; negativen test (PD20 ni bil dosežen) z veliko verjetnostjo (ne pa vedno) izključuje diagnozo astma.

## 2.5 Meritve PEF (*angl. peak expiratory flow*)

Pri astmi se poveča dnevna variabilnost zapore bronhijev. Dnevno (cirkadiano) variabilnost običajno razkrijemo z meritvijo maksimalnega pretoka zraka v izdihu (PEF). Z majhnim PEF-merilnikom enostavno spremljamo časovni potek obstrukcije. Za astmo je značilna povprečna variabilnost PEF, ki je večja od 10 %. Odstotke variabilnosti izračunamo za vsak dan posebej in povprečje variabilnosti za 7–14 dni. Variabilnost, ki presega 30 %, je ob verodostojno opravljenih meritvah PEF diagnostični znak za astmo (10).

Meritve naj se ponavljajo vsaj 2-krat dnevno 1–2 tedna zapored. Vsakič naj se izvedejo 3 meritve, pri čemer se zapiše najboljša.

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

Meritve naj se za iskanje variabilnosti obstrukcije izvajajo v času simptomov in ob spremembi zdravljenja. Meritev PEF je pomembna pri iskanju potrditve za poklicno astmo ter pri bolnikih, ki pozno zaznajo obstrukcijo in slabšanje astme ter slabo zaznavajo dispnejo. Bolnik mora vedeti, kolikšen je njegov najboljši PEF. Poleg odstotka variabilnosti je pomemben tudi časovni vzorec pojavljanja najslabših vrednosti (astma je praviloma najslabša v zgodnjih jutranjih urah; to pa ni nujno pri osebah z rednim turnusnim nočnim delom in pri astmi, povezani z delom).

Merilnik PEF predpišemo tudi pri bolnikih s krhko astmo, astmo v nosečnosti ali tistih, ki slabo zaznajo poslabšanje bolezn.

## 2.6 Meritve dušikovega oksida (NO) v izdihanem zraku

Dušikov oksid je endogeno nastali mediator, ki se bolj sprošča ob prisotnosti eozinofilnega

vnetja v dihalih. Povečane vrednosti zato pričakujemo ob astmatskem vnetju, eozinofilnem bronhitisu, poslabšanih KOPB ipd. NO hitro reagira s kisikom v NO<sub>2</sub>, zato za prepoznavanje potrebujemo ultra hitre analizatorje izdihanega zraka. Vrednosti nad 35 ppb govorijo o aktivnem eozinofilnem vnetju. Ta meja je pa za različne naprave različna. Meritev je v nekaterih primerih lahko v pomoč, predvsem pri spremljanju zdravljenja bolezni (14,15). Velikokrat pa sovrednosti meritev povečane tudi ob alergijskem vnetju v zgornjih dihalih (alergijski rinitis, faringitis in podobno).

## 2.7 Inducirani izkašljaj

Za pridobivanje inducirane izkašljaja bolnik vdihava naraščajoče količine hipertonične raztopine NaCl. Pridobljeni vzorec mora biti obdelan v 20 minutah po indukciji, pregledati pa ga morajo v uveljavljenem citološkem laboratoriju, ki je vzpostavil tudi svoje referenčne normalnih vrednosti in standarde kakovosti. Zato se preiskava opravi le v centrih, ki imajo to možnost in lastne izkušnje. Vrednost eozinofilcev v induciranjem izkašljaju spodnjih dihal, ki presega 3 % vseh celic, kaže na eozinofilno vnetje v dihalih (16).

## 2.8 Astma v povezavi z delovnim mestom

Vsakega bolnika z astmo v delovni dobi vprašamo, ali delovno mesto vpliva na njegovo bolezen. Ločimo na delovnem mestu poslabšano astmo (pogosto zaradi sprožilcev na delovnem mestu, kot so prah, plini in podobno) in pravo poklicno astmo (nastane zaradi senzibilizacije s poklicnim alergenom). Za dokaz te vrste astme bolnika pošljemo na terciarno raven in vključimo pooblaščenega zdravnika medicine dela.

## 3 Zdravljenje astme

### Priporočilo 4

Cilja zdravljenja astme sta ureditev simptomov bolezn in zmanjšanje tveganja za poslabšanje bolezn, za trajno okvaro dihalne poti in smrt zaradi astme. Tudi blage oblike z občasnimi simptomi imajo lahko epizode hudih, tudi življenje ogrožajočih poslabšanj, ki nastanejo zaradi opustitve preprečevalcev. Nova priporočila zato odsvetujejo predpis in jemanje monoterapije s kratkodelujočimi agonisti beta. Nabor predpisanih zdravil naj vselej vsebuje preprečevalno zdravilo, najbolje inhalacijski glukokortikoid.

**Tabela 1:** Urejenost astme. Povzeto po Gina; 2020 (7).

| 1. Ocena simptomov astme   |                     |                           |                            |
|--|---------------------|---------------------------|----------------------------|
| V zadnjih 4 tednih:  | Dobro urejena astma | Delno urejena astma       | Neurejena astma            |
| Ali ste imeli težave z astmo čez dan več kot 2-krat v enem tednu?        | Ne                  | 1 do 2 pozitivna odgovora | 3 ali 4 pozitivni odgovori |
| Ali ste se kadar koli ponoči zbudili zaradi astme?                       | Ne                  |                           |                            |
| Ali ste potrebovali olajševalni vdihovalnik več kot 2-krat v enem tednu? | Ne                  |                           |                            |
| Ali ste morali kadar koli omejevati telesno dejavnost zaradi astme?      | Ne                  |                           |                            |

### 3.1 Cilja zdravljenja astme

Cilja zdravljenja astme sta ureditev simptomov bolni in zmanjšanje tveganja za poslabšanje bolezni, za trajne spremembe dihal in za smrt zaradi astme. Poznamo štiri stopnje urejenosti bolezni: dobro urejena, delno urejena, neurejena in poslabšanje. Merila so prikazana v Tabeli 1 in so stroga: astma je urejena, če bolnik nima nobenega pozitivnega odgovora. Bolezen pri večini bolnikov ne sme vplivati na način življenja in povzročati simptomov.

Za doseganje teh ciljev veljajo naslednja priporočila:

- farmakološko zdravljenje;
- nefarmakološko zdravljenje;
- pouk bolnika z astmo; temeljno znanje o bolezni in poznavanje vdihovalnikov ter inhalacijske tehnike, preverjanje adherence in samonadzora;
- zdravljenje/odpravljanje pridruženih bolezni in stanj;
- načrt samozdravljenja (7).

### 3.2 Dejavniki tveganja za slab izid obravnave astme

Ocenimo jih ob postavitvi diagnoze in periodično na leto ali dve ter ob vsakem obisku pri bolnikih s poslabšanji astme. Tudi če ima bolnik sicer pičle simptome, pomeni prisotnost katerega koli od v nadaljevanju navedenih dejavnikov povečano verjetnost za slab potek bolezni. Bolniki, ki imajo večje tveganje (Tabela 2), potrebujejo pogostejše kontrole pri pulmologu (npr. na 6 mesecev).

### 3.3 Farmakološko zdravljenje

Zdravila za zdravljenje astme delimo na:

- **Preprečevalce**, ki imajo protivnetni učinek in so zato temeljno zdravljenje. Pri odraslih bolnikih spodbujamo uporabo inhalacijskih glu-

kokortikoidov (IGK). Ob vdihu IGK bolnik ne čuti olajšanja, zato obstaja nevarnost, da zdravila opusti. Priporočljivo je preverjanje rednosti jemanja ob vsakem obisku pri zdravniku. Antagonisti levkotrienskih receptorjev so manj učinkoviti od IGK, še posebej pri preprečevanju poslabšanj (priporočilo A). Kot protivnetno zdravilo pri blagi astmi so primerni le za bolnike, ki ne želijo ali ne morejo prejemati IGK, imajo neželene učinke IGK ali imajo pridružen hud alergijski rinitis (priporočilo B).

- **Olajševalce**, ki se uporabljajo po potrebi ob nastopu simptomov težkega dihanja in poslabšanju bolezni. Kot olajševalec je poleg kratkodelujočih agonistov beta (SABA) definirano tudi kombinacijsko zdravilo IGK-formoterol, ki ima poleg dolgodelujočega tudi hiter bronhodilatacijski učinek. Tega pa v funkciji olajševalca ne predpisujemo, ko ima bolnik že predpisan drugi IGK-LABA v stalni kombinaciji. V tem primeru je olajševalec SABA.
- **Dolgodelujoče bronhodilatatorje** LABA (agonisti beta) in LAMA (antiholinergiki), ki pa jih bolnik ne sme prejemati kot monoterapijo, temveč vedno v kombinaciji z inhalacijskimi glukokortikoidi; LAMA pa samo kot dodatek k že prej uvedeni terapiji IGK-LABA, ob čemer je astma še vedno neurejena v korakih zdravljenja 4 in 5.

Vedeti moramo, da nastopijo tudi pri blagi obliki astme epizode z občasnimi simptomi, lahko pa tudi epizode hudih, tudi življenje ogrožajočih poslabšanj, ki nastanejo zaradi opustitve preprečevalcev. To se zgodi pri bolnikih, ki prejemajo le kratkodelujoči agonist beta po potrebi v letnem odmerku 3 vdihovalnikov ali več. Predpis 12 vdihovalnikov na leto pa pomeni povečano tveganje za smrt zaradi astme. *Nova priporočila zato odsvetujejo predpisovanje in jemanje monoterapije s kratkodelujočimi agonisti beta.*

**Tabela 2:** Dejavniki tveganja za neugoden potek astme.

|  |
|--|
| <b>1. Neurejena astma in objektivni dejavniki</b>  |
| Bolnik z veliko simptomi, neurejena astma.   |
| Bolniki, ki nimajo ali ne jemljejo preprečevalnega zdravila (zdravilo, ki vsebuje inhalacijski glukokortikosteroid IGK ali antilevkotrien v tableti), ga jemljejo napačno ali porabijo več kot 1 inhalator bronhodilatatorja mesečno (npr. Ventolin).      |
| Bolniki s pridruženimi boleznimi.  |
| Nosečnice z astmo.   |
| Kajenje, onesnaženo okolje delovnega mesta, izpostavljenost alergenom, umazan zrak.  |
| Nizek socialnoekonomski status.  |
| Močno okrnjena pljučna funkcija ( $FEV_1$ pod 60 % od normiranega; velika sprememba $FEV_1$ po bronhodilatatorju).   |
| Izrazita eozinofilija v krvi (več kot 5 % EOS) in povišan FeNO kljub zdravljenju z IGK.  |
| Anamneza tako hudega poslabšanja astme, da je bilo potrebno intubiranje.   |
| Eno ali več hudih poslabšanj astme v zadnjih 12 mesecih.   |
| <b>2. Dejavniki tveganja za razvoj fiksne obstrukcije in mejnega <math>FEV_1</math></b>  |
| Nedonošenost, prenizka ali prevelika porodna teža, odsotnost IGK pri zdravljenju astme, kajenje in izpostavljenost cigaretnemu dimu ter onesnaženemu zraku, majhen $FEV_1$ pri 20 letih starosti, kronični bronhitis (hipersekreција sluzi), eozinofilija. |
| <b>3. Dejavniki tveganja za pojav neželenih učinkov zdravil</b>  |
| Sistemiški: pogosto jemanje oralnih GK, veliki odmerki IGK, inhibitorji P450.  |
| Lokalni: veliki odmerki IGK, slaba tehnika vdihavanja zdravil.   |

Legenda:  $FEV_1$  – forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi; EOS – eozinofilni granulociti; IGK – inhalacijski glukokortikoidi; GK – glukokortikoidi.

Ob postavitvi diagnoze astma ne moremo predvideti, kakšen bo klinični odgovor na uvedeno zdravljenje. To pomeni, da se bolniki s podobno stopnjo in pogostostjo simptomov različno odzovejo na začetno zdravljenje. To vidimo in ocenimo v prvih nekaj mesecih, vendar ne prej kot v 4 tednih po uvedbi zdravljenja.

Pri na novo odkriti osebi z astmo sledimo dvema korakoma:

1. Uvodno oz. empirično zdravljenje na novo odkrite astme, ki se uvede glede na pogostost in stopnjo simptomov.
2. Ocena odgovora na uvedeno začetno zdravljenje po več mesecih. Takrat presodimo dejansko stopnjo bolezni glede na odmerjanje zdravil, ki so potrebna, da je astma urejena. Takrat začnemo govoriti o vzdrževalnem zdravljenju.

### 3.4 Začetno oz. empirično zdravljenje novoodkrite astme

Uvedemo ga glede na pogostost in stopnjo simptomov (Tabela 3).

Splošna enostavna načela:

- Nikoli ne predpisujemo samo kratkodelujočih agonistov beta po potrebi. Vselej mora nabor zdravil vsebovati preprečevalec. Priporočamo IGK.
- Pri večini bolnikov z astmo bomo lahko ob postavitvi diagnoze bolezen uredili z majhnim odmerkom protivnetnega zdravila.
- Nabor inhalacijskih zdravil oz. njihove kombinacije naj vsebuje le 1 vdihovalnik z inhalacijskimi glukokortikoidom. IGK predpisujemo v monoterapiji kot samostojen vdihovalnik ali v kombinaciji IGK-LABA na naslednji način:
  - a. **Redki simptomi astme, manj kot 2-krat na mesec:** bolnika lahko zdravimo s prejetjem zdravil le ob simptomih (7).
    - IGK-formoterol *po potrebi v majhnem odmerku* (priporočilo B). Tako predpisovanje za več kot polovico zmanjša pojavnost hudih poslabšanj astme v primerjavi s predpisovanjem SABA v monoterapiji po potrebi.
  - b. **Simptomi astme več kot 2-krat na mesec:** bol-

**Tabela 3:** Začetno zdravljenje astme glede na stopnjo začetnih težav. Povzeto po Gina, 2020 (7).

| Simptomi bolnika  | Priporočeno začetno zdravljenje   |
|---|---|
| <b>Vsi bolniki</b>  | <b>Predpis SABA v monoterapiji ni dovoljen.</b>   |
| Redki simptomi astme, npr. manj kot 2-krat na mesec.                | IGK-formoterol po potrebi v majhnem odmerku (priporočilo B).  |
| Simptomi astme ali potreba po olajševalcu 2-krat na mesec ali več.  | Majhen odmerek IGK redno s prepisom SABA po potrebi (priporočilo A). Spremljanje sodelovanja bolnika (adherenca)! Majhen odmerek IGK-formoterol po potrebi (priporočilo A). |
| Simptomi večino dni in/ali zbujanje ponoči enkrat na teden ali več. | Majhen odmerek IGK-formoterol kot vzdrževalno in olajševalno zdravljenje (priporočilo A) ali majhen odmerek drugega IGK-LABA redno in SABA po potrebi.                      |
| Astma v poslabšanju ali popolnoma neurejena.                        | Sistemiški glukokortikoid in hkrati velik odmerek IGK (priporočilo A) ali srednji odmerek IGK-LABA redno (priporočilo D).   |

Legenda: IGK – inhalacijski glukokortikoid; SABA – kratkodelujoči beta agonist (*angl.* short acting beta agonist); IGK-LABA – dolgodelujoči beta agonist (*angl.* long acting beta agonist).

nik potrebuje redno zdravljenje s preprečevalnim zdravilom.

- Majhen odmerek IGK (ali antilevkotiren) redno in SABA po potrebi (priporočilo A). V tem primeru je potrebno dosledno preverjanje prejetja IGK. Zahtevamo zelo dobro sodelovanje bolnika, sicer režima raje ne predpišemo. Obstaja namreč nevarnost, da bo bolnik IGK opustil, ko se bo dihalna simptomatika uredila.
  - IGK-formoterol po potrebi (1 vdihovalnik kot preprečevalec in olajševalec hkrati – koncept SMART (*angl.* single maintenance and reliever therapy) ali MART (*angl.* maintenance and reliever therapy)). Indikacija velja za formoterol-budezoid in formoterol-beklometazon dipropionat. Formoterol deluje kot LABA, hkrati hitro začne delovati, deluje pa sicer kot olajševalec (priporočilo A).
- c. **Simptomi astme večino dni v mesecu ali nočna astma 1-krat na mesec ali prisotnost dejavnikov tveganja (Tabela 3).**
- IGK-formoterol kot vzdrževalno in olajševalno zdravljenje po konceptu MART/SMART (priporočilo A).
  - IGK-LABA kot vzdrževalno zdravljenje in SABA po potrebi v drugem vdihovalniku (priporočilo A).
  - Srednji odmerek IGK redno in SABA po potrebi (priporočilo A).
- d. **Postavitev diagnoze v času poslabšanja bolezni, ki do dogodka ni bila odkrita.**
- V tem primeru je zdravljenje povsem drugačno.
- Cilj je ureditev poslabšanja astme po protokolu

zdravljenja poslabšanja, vključno s sistemskimi glukokortikoidi.

- Predpis velikega odmerka IGK (priporočilo A), SABA pa po potrebi.
- Predpis srednjega odmerka IGK-LABA (priporočilo D).

Primeljivost odmerkov inhalacijskih glukokortikoidov (IGK) je povzeta v Tabeli 4.

Odziv na začetno zdravljenje ocenimo *znotraj obdobja 1–3 mesecev*. Odločitev o načrtu zdravljenja bo prilagojena za vsakega bolnika posebej. Izjemno pomembni sta preverjanje bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju in obvladanje inhalacijske tehnike (glej poglavje »vdihovalniki«) ter poznavanje principov za samonadzor astme.

*Ko je astma urejena vsaj 3 mesece*, lahko odmerek zdravil zmanjšamo (*angl.* step down).

Če astma ni urejena in bolnik po stopnji spada v korake 3, 4 ali 5, naj ključne premike v terapiji opravi pulmolog ali družinski zdravnik do dokončne potrditve pri pulmologu (tiotropij, kombinacija inhalacijski glukokortikoid – dolgodelujoči bronhodilatator, uvedba sistemskega glukokortikoida v vzdrževalno shemo zdravljenja, biološka zdravila).

### 3.5 Vzdrževalno zdravljenje astme

Ocena stopnje astme se lahko poda šele po večmesečnem uvodnem zdravljenju:

**Blaga astma:** astma, ki je urejena v korakih 1 in 2.

**Zmerna astma:** astma, ki je urejena s korakom 3.

**Huda in problematična astma:** astma, ki je urejena s korakoma 4 in 5.

**Tabela 4:** Klinična primerljivost odmerkov inhalacijskih glukokortikoidov (IGK).

| IGK                               | Mali dnevni odmerek | Srednji dnevni odmerek | Veliki dnevni odmerek |
|-----------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|
| Beklometazon dipropionat (HFA)    | < 200 µg            | 200–400 µg             | > 400 µg              |
| Budezonid (DPI)                   | < 400 µg            | 400–800 µg             | > 800 µg              |
| Ciklezonid                        | < 160 µg            | 160–320 µg             | > 320 µg              |
| Flutikazon propionat (DPI in HFA) | < 250 µg            | 250–500 µg             | > 500 µg              |
| Mometazon furoat                  | < 220 µg            | 220–440 µg             | > 440 µg              |
| Flutikazon furoat (DPI)           | 100                 | ni na voljo            | 200                   |

Legenda: IGK – inhalacijski glukokortikoid; HFA – vdihovalnik s pršilom (*angl.* hydrofluoroalkane); DPI – vdihovalnik s prahom (*angl.* dry powder inhaler).

#### Naslednje trditve in shema veljajo za bolnike, pri katerih:

- je diagnoza trdna,
- sta preverjeni inhalacijska tehnika in sodelovanje pri zdravljenju,
- so preverjeni možni sprožilci bolezni (alergeni, delovno mesto),
- so spremljajoče bolezni prepoznane in se zdravijo.

#### Korak 1:

- Sem sodijo bolniki, ki imajo simptome manj kot 2-krat na mesec in nimajo dejavnikov tveganja za poslabšanje bolezni (Tabela 6).
- Terapija izbire je IGK-formoterol v majhnem odmerku po potrebi v primeru, da se pojavijo simptomi (priporočilo B), lahko tudi po potrebi pred telesnimi napori, če ti sprožajo simptome (priporočilo B). Če je bolnik vsak teden večkrat telesno dejaven in vedno vzame vdih IGK-formoterola, priporočamo, da prejema terapijo iz koraka 3. Pomislimo na z naporom sproženo bronhokonstrikcijo, ki se dobro odziva na zdravljenje z antilevkotrienom (v tem primeru ga uvedemo kot redno zdravljenje, kombinacijo IGK-formoterol pa po potrebi). Tako zdravljenje bo zadoščalo pri bolnikih z občasnim pojavljanjem simptomov astme. Zanj se lahko odločimo tudi pri blagi astmi, pri kateri bolnik ob kontrolnem pregledu dokumentirano ne uporablja rednega odmerka IGK, temveč le SABA po potrebi. Prejemanje po potrebi pomeni, da zdravila ne potrebuje npr. vsak dan oziroma pri oceni urejenosti merilo ne presega 2 točk. Če zdravilo uporablja več kot 2-krat tedensko, potrebuje redno vzdrževalno zdravljenje.

#### Korak 2:

- IGK v majhnem odmerku redno in SABA po potrebi (priporočilo A). Preverjati je treba sodelovanje pri zdravljenju.
- Majhen odmerek IGK-formoterola po potrebi, tudi pred predvideno večjo telesno obremenitvijo, če ta sproža simptome. Če je potreba po olajševalcu pred telesno obremenitvijo pogosta – večkrat je kot ne, je primerneje preiti na redno zdravljenje z IGK (Korak 3).
- Antilevkotrieni so manj učinkoviti kot IGK, predvsem pri zmanjševanju pogostosti poslabšanj bolezni (priporočilo A). FDA je izdala opozorilo pred predpisovanjem teh zdravil zaradi njihovih pomembnih neželenih učinkov.
- Bolniki z izrazito sezonsko astmo zaradi peloda naj začnejo takoj ob začetku cvetenja redno jemati IGK v majhnem odmerku. Če jih začnejo jemati šele ob začetku simptomov, je primernejša možnost majhen odmerek IGK-formoterola po potrebi oziroma redno ter po potrebi. Zdravljenje nadaljujejo še 4 tedne po končanem cvetenju (priporočilo D). Ti bolniki so tudi kandidati za zdravljenje s specifično imunoterapijo.

#### Korak 3:

- Majhen odmerek IGK-LABA redno in SABA po potrebi. Pri bolnikih z neurejeno astmo na IGK v redni terapiji dodatek LABA zmanjša tveganje za poslabšanja (priporočilo A).
- Majhen odmerek IGK-formoterola redno in po potrebi. Pri bolnikih, ki so imeli eno ali več poslabšanj v preteklem letu, je to priporočilo zmanjšalo pogostnost poslabšanj ob primerljivi urejenosti astme, ob tem pa je bil odmerek IGK manjši (priporočilo A).



- Srednji odmerek IGK redno in SABA po potrebi, vendar je to manj učinkovito kot dodatek LABA (priporočilo A).
- Če ima bolnik že predpisan IGK-LABA (brez formoterola), mu kot olajševalec predpišemo SABA.
- Bolniki z neurejeno astmo, ki imajo alergijski rinitis zaradi pršice in FEV<sub>1</sub> več kot 70 %, so kandidati za imunoterapijo.

#### Nefarmakološko zdravljenje astme naj obsega:

- pouk o bolezni, o samozdravljenju, uporabi PEF in vdihovalnikih;
- nasvet o cepljenju proti gripi,
- nasvet o prenehanju kajenja, če bolnik kadi.

Kadilski status redno preverjamo in informacijo zapišemo pri vseh bolnikih (17,18). Kadilcem ponudimo kratek nasvet za opustitev kajenja, ki poteka v 5 korakih (19):

- vprašaj,
- svetuj,
- oceni,
- pomagaj,
- spremljaj.

Ključna je primerna komunikacija z upoštevanjem načel motivacijskega pogovora (20). Kadilcem, ki so glede na oceno iz kratkega nasveta pripravljeni na opustitev kajenja, ponudimo farmakoterapijo za pomoč pri opustitvi. Še posebej je ta priporočljiva pri kadilcih, ki pokadijo več kot 15 cigaret dnevno, in pri zelo zasvojenih z nikotinom (21). Spodbudimo jih k vključitvi v individualno ali skupinsko svetovanje v centrih za krepitev zdravja ter k uporabi telefona za pomoč pri opuščanju kajenja. Če se bolnik med obravnavo odloči za poskus

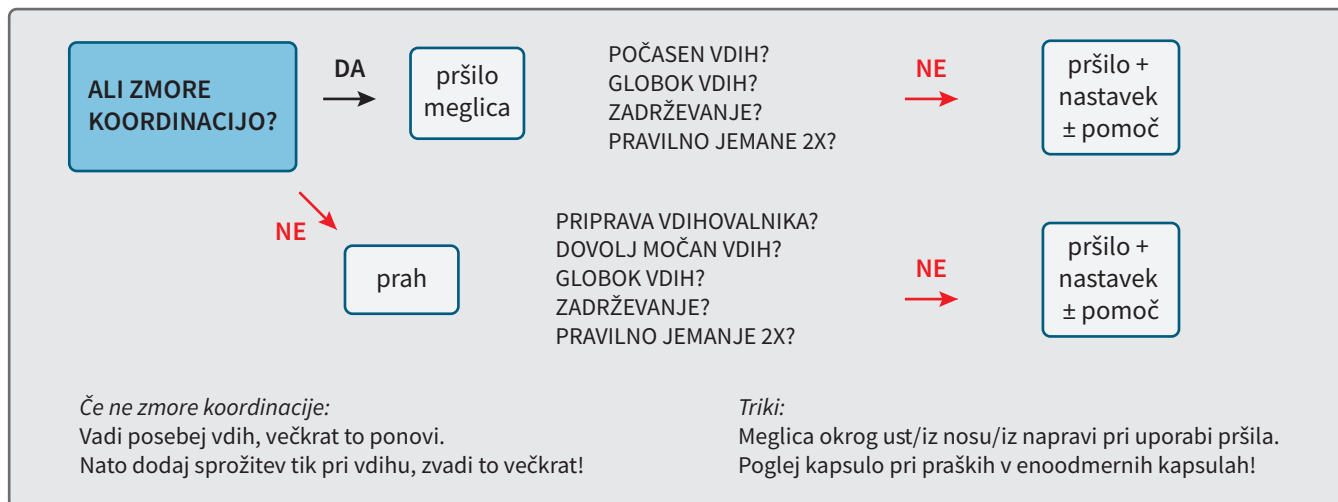
opustitve kajenja, skupaj z njim določimo dan opustitve in ga naročimo na kontrolo 2 tedna po tem datumu. Pri kadilcih, ki kajenja ne opustijo, ponovimo kratek nasvet vsaj enkrat letno.

### 3.6 Poznavanje vdihovalnikov ter poznavanje in učenje inhalacijske tehnike

Pravilna tehnika vdihavanja, odprava kritičnih napak pri vdihu iz vdihovalnika, pravilen izbor vdihovalnika in bolnikovo zadovoljstvo zelo vplivajo na uspeh inhalacijskega zdravljenja (Slika 1). Učenje pravilne uporabe vdihovalnika naj bo enovito (to pomeni, da imajo učitelji enako znanje in vsi zdravstveni delavci podajajo čim bolj enotne informacije) in to *ob vsakem stiku bolnika z zdravstvenim delavcem* (tudi v lekarni – farmacevt).

Bolnika ob prvem stiku z vdihovalnikom (prvem predpisu) POUČIMO o njem. Na voljo so pisna gradiva, videoposnetki, nujen je neposreden prikaz z vdihovalnikom DEMO ali z bolnikovim vdihovalnikom (npr. da se uči potem, ko dvigne svoje zdravilo v lekarni). Za preverjanje znanja je zelo pomembna t.i. metoda *angl.* TEACH-BACK. To pomeni, da bolniku damo vdihovalnik, da ga uporabi, zdravstveni delavec pa ga pri tem opazuje in popravi tehniko. Dobra praksa je tudi, da zdravnik še **pred** predpisom zdravila (vdihovalnika) preveri, kateri tip vdihovalnika je bolnik sposoben uporabiti, potem pa predpiše zdravilo v tem vdihovalniku.

Razlikujemo 3 glavne »tipe« vdihovalnikov: pršilo, meglica (respimat) in prah (22). Za prva dva je potreben nežen, počasen in globok vdih, za vdihovalnik s prahom pa močan in globok vdih. Najtežje je izvesti pravilen vdih iz pršilnika; zahtevna je tudi koordinacija začetka vdihavanja in proženja pršilnika. Če se to zgodi, lahko



**Slika 1:** Algoritem preverjanja in izbire vdihovalnika. Povzeto po Usmani OS, et al., 2018 (23).

**Tabela 5:** Najpogostejše napake pri uporabi vdihovalnikov. Povzeto po Usmani OS, et al., 2018 (23).

| Pršilniki in meglica:  | Prah:   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Slaba koordinacija sprožitve in vdih.</li> <li>• Ne izdihnejo pred vdihom.</li> <li>• Sprožijo pozno med vdihom.</li> <li>• Sprožijo 2-krat.</li> <li>• Dihajo prehitro.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vdih zdravila je prepozen oz. se izvede prepozno v fazi vdih.</li> <li>• Izdihujejo v napravo.</li> <li>• Prašek stresejo iz naprave.</li> <li>• Med vdihom zdravila želijo sprožiti vdihovalnik na prah (po analogiji pMDI).</li> </ul> |

uporabimo podaljšek (bučo, *spacer* – *volumatic* ali *aero-chamber* za bolnike z zobnimi protezami in parezami obraznega živca). Za vdihovalnike s prahom je 40 l/min. približna vrednost najmanjšega pretoka zraka pri vdihu, ki ga mora bolnik ustvariti s svojimi dihalnimi mišicami. Če sumimo, da tega pretoka ne zmore (to lahko tudi pomerimo), se raje odločamo za pršilnik ali meglico. Ključne poudarke povzemata [Slika 1](#) in [Tabela 5](#).

#### 4 Diagnostični postopek in obravnava v ambulantni družinske medicine

V ambulantah družinske medicine vodi bolnike s kronično boleznijo tim, ki ga sestavljata zdravnik in diplomirana medicinska sestra ob pomoči srednje medicinske sestre oziroma medicinskega tehnika.

Na astmo posumimo ob anamnezi variabilnih simptomov pri dihanju, ki se lahko pojavijo ali poslabšajo ob prisotnosti sprožilcev astme. Pri diagnosticiranju obstrukcije bolnik pri osebem zdravniku opravi spirometrijo, bronhodilatacijski test, uporabno pa je tudi serijsko merjenje PEF. Ker je pri astmi obstrukcija variabilna, je lahko spirometrija normalna, čeprav bolezen s tem še ni izključena.

Astma je kronična bolezen, ki se z zdravili zdravi trajno, zato je treba diagnozo postaviti čvrsto. Za dokončno potrditev svetujemo diagnostično obdelavo pri pulmologu.

Če v ambulantni družinske medicine ni možnosti za spirometrijo, se preiskava opravi glede na lokalne možnosti ali ob prvem pregledu v pulmološki ambulanti.

Na primarni ravni fiksne kombinacije oz. IGK rdnno ne predpisujemo pri bolniku z malo simptomi in z majhno verjetnostjo za astmo pred opravljenimi testi. V tem primeru lahko za kratek čas do diagnoze pri pulmologu priporočamo samo jemanje SABA po potrebi. Pri bolniku s simptomi in ob veliki verjetnosti, da ima astmo, še preden je opravil teste, pa se priporoča tudi že na primarni ravni predpis majhnega odmerka IGK in SABA po potrebi.

Če bolnik samo kašlja in v spirometriji nima obstrukcije, če nima občasnih dispnej, potrebe, da se ustavi ob

naporu, nočnih prebujanj, je verjetnost, da ima astmo pred opravi teste majhna.

Če pa gre za bolnika, ki ima dispnejo, nočna prebujanja, pri dihanju piska oziroma ima ob spirometriji obstrukcijo, je verjetnost za astmo že pred opravljenimi testi velika.

V ambulantni družinske medicine se bolnik z astmo obravnava timsko (priloga o protokolu). Diplomirana medicinska sestra (DMS) vse novoodkrite in že znane bolnike z astmo, ki jo je potrdil pulmolog, vključi v register bolnikov z astmo. Vse iz registra 1-krat letno povabi na pregled, ki je namenjen ugotavljanju urejenosti bolezn. Pri tem sledi protokolu za obravnavo bolnikov z astmo v ambulantni družinske medicine in o tem poroča zdravniku. Poudarek pregleda je na ugotavljanju urejenosti s pomočjo vprašalnika ACT, poučenosti bolnikov glede nefarmakoloških ukrepov, preverjanju rednega jemanja zdravil in svetovanju o sprožilcih poslabšanja. Zelo pomembna je tudi poučitev o samooskrbi z možnostjo, da bolniki sami spremljajo urejenost svoje bolezn. z vprašalnikom ACT.

Bolnika z neurejeno astmo DMS naroči k zdravniku družinske medicine. K njemu naj se naročijo bolniki s poslabšanjem astme tudi sami. Bolnik se lahko pregleda še isti ali kak drug dan, odvisno od stopnje neurejenosti oz. od težav.

Zdravnik bolnika z neurejeno astmo nadzira individualno in skupaj z DMS prilagaja nefarmakološke ukrepe in farmakološko zdravljenje. Ob spremembi zdravljenja bolnika naroči na kontrolni pregled v ambulanto, praviloma:

- od 1 do 3 mesece po uvedbi preprečevalca oz. stopnjevanju zdravljenja,
- od 3 do 12 mesecev po tem,
- 1 teden po poslabšanju,
- ob kratkotrajnem stopnjevanju zdravljenja za 1 do 2 tedna, npr. med virusno okužbo.

Pri bolniku z neurejeno astmo je treba:

- preverjati sodelovanje pri jemanju zdravil, ustreznost inhalacijske tehnike in morebitne neželene učinke;

**Tabela 6:** Bolniki, ki imajo v stabilnem stanju povečano tveganje za poslabšanje.

#### Dejavniki povečanega tveganja za poslabšanje astme

- Merila za neurejeno astmo v ACT (*angl.* asthma control test);
- velika poraba kratkodelujočega betaagonista;
- odsotno/nezadostno/neustrezno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi;
- nizek FEV<sub>1</sub>, še zlasti < 60 % od norme;
- psihosocialni ali ekonomski problem;
- izpostavljanje kajenju, alergenom;
- soobolevnosti (debelost, rinosinusitis, prehranska alergija);
- nosečnost;
- izrazita eozinofilija v izkašljaju ali krvi;
- tveganje za smrt: hospitalizacija z intubiranjem, alergija na hrano.

Legenda: ACT – *angl.* asthma control test; FEV<sub>1</sub> – forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi.

- preverjati dejavnike, ki vplivajo na poslabšanje (kajenje, blokatorji receptorjev beta, alergeni), in pridružene bolezni (Tabela 6);
- preiti na višjo stopnjo zdravljenja (*angl.* step up);
- ponovno preveriti diagnozo, s čimer se lahko zaznajo morebitne spremljajoče bolezni, predvsem kronični rinitis;
- odrediti napotitev na sekundarno ali terciarno raven v primeru težav na kateri koli ravni.

Zdravnik družinske medicine in DMS morata biti pri bolnikih z astmo posebej pozorna na morebitno prisotnost drugih bolezni, ki poslabšajo urejenost astme, predvsem na debelost, gastroezofagealno bolezen, anksioznost in depresijo, rinitis, sinuzitis oz. nosne polipe. Obravnava poteka po smernicah, po potrebi s sodelovanjem dodatnih specialistov in služb.

Kadar bolnika z astmo obravnava zdravnik družinske medicine in pulmolog, se je treba izogibati podvajanju obravnav. V zdravljenje je aktivno vključen bolnik, ki je poučen o svoji bolezni, pozna simptome poslabšanja astme in se zna ustrezno odzvati ter o tem pravočasno obveščati zdravnika ali priti na pregled.

## 5 Obravnava bolnika v specialistični ambulanti s programom pulmologije

### Priporočilo 5 (D)

Diagnozo astme naj potrdi ali ovrže pulmolog. Če njene urejenosti ni mogoče doseči na primarni ravni, je potrebna napotitev na sekundarno raven.

Svetujemo, da diagnozo astme potrdi ali ovrže pulmolog (8).

1. Potrditev diagnoze ob sumu na astmo (op.: nabor naštetih preiskav ne pomeni, da se tudi morajo vse opraviti pri vsakem bolniku).
  - a. Anamneza.
  - b. Klinični pregled (meritve krvnega tlaka, oksimetrija, frekvenca dihanja, frekvenca srčnega utripa).
  - c. Preiskave pljučne funkcije, ki so dostopne na sekundarni ravni:
    - spirometrija,
    - variabilnost PEF,
    - bronhodilatacijski test,
    - metaholinski test,\*
    - eNO-test,\*
    - difuzijska kapaciteta (ob postavljanju diagnoze po presoji pulmologa in ob diagnostičnih dilemah).\*
  - d. Osnovni kožni vbodni testi alergije z vdihanimi alergeni.\*
  - e. Slikovna diagnostika – diferencialna diagnoza.
  - f. EKG – diferencialna diagnoza.
  - g. Osnovni laboratorijski testi:
    - krvne preiskave (KKS, DKS);
    - izkašljaj na eozinofilce\* v ustanovah, v katerih je to mogoče;
    - citologija induciranega izkašljaja\* v ustanovah, v katerih je to mogoče.
2. Uvedba in optimiziranje terapije: inhalacijska terapija, specifična imunoterapija (opomba: za imunoterapijo je treba imeti alergološko izobrazbo), indikacija za biološko zdravljenje.
3. Predstavitev načrta samozdravljenja.
4. Vodenje bolnikov s problematično astmo v tesnem sodelovanju z družinskim zdravnikom.
5. Dostopnost za bolnike s subakutnim poslabšanjem astme v osebnem dogovoru z družinskim zdravnikom (POZOR: Bolnike s poslabšanji, ki zahtevajo hospitalizacijo, napotimo v centre, v katerih je zagotovljeno 24-urno zdravstveno varstvo.).
6. Preventiva: napotitev na organizirane programe odvajanja od kajenja, cepljenje proti gripi, cepljenje proti pnevmokoknim okužbam.
7. Individualno učenje uporabe vdihovalnikov in načinov, kako obvladovati poslabšanja. Osnovna edukacija in spremljanje pri pulmologu do ureditve, nato pri izbranem zdravniku.
8. Pouk bolnikov z astmo v sodelovanju z medicinsko sestro in, kjer je mogoče, s fizioterapevtom in psihologom: učenje o temeljih astme in principih zdravljenja, preverjanje znanja o načrtu samozdravljenja, uporabi vdihovalnikov, dihalnih vajah in tehnikah

izkašljevanja, o psihološki podpori.

9. Spremljanje: prvi obiski do ureditve bolezni so pri pulmologu, nato v ambulanti družinskega zdravnika.
10. Bolnika naj vidi pulmolog na eno do dve leti.
11. Bolnike s poslabšanji, ki zahtevajo hospitalizacijo, napotimo v centre, v katerih je zagotovljeno 24-urno zdravstveno varstvo.
12. Izdelati načrt samozdravljenja astme.

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

## 6 Bolnik s poslabšanjem astme: diagnostični in terapevtski algoritem obravnave

### Priporočilo 6 (D)

Pri oceni stopnje poslabšanja astme se ne smemo zanesti samo na klinično oceno, še manj na interpretacijo bolnika. Upoštevati moramo objektivne meritve, vključno z meritvijo PEF.

### Začetna obravnava bolnika s poslabšanjem astme (7,8).

Zdravnik v ambulanti na primarni ravni, kateri koli zdravnik v urgentni ambulanti ali specialist pulmolog v pulmološki ambulanti opravi diferencialno diagnozo dispneje in:

- oceni stopnjo poslabšanja;
- uvede uvodno zdravljenje poslabšanja;
- oceni odziv na uvodno zdravljenje;
- oceni indikacijo za napotitev na sekundarno raven (bolnikov prvi stik je z zdravnikom na primarni ravni) oz. v bolnišnico;
- pripravi načrt spremljanja poslabšanja (med poslabšanjem in načrt za bolnika po akutni obravnavi).

Vedno pomislimo na to, ali bolnik sodi v skupino s povečanim tveganjem za poslabšanje astme (Tabela 6).

Ti bolniki potrebujejo **pogostejše kontrole**, skrbno zdravstveno vzgojo in več nadzora. Poleg tega je treba zagotoviti *hiter dostop* do lečečega pulmologa.

### A. Diagnostični opomnik: ocena stopnje poslabšanja bolezni (7,8).

Poslabšanje astme pomeni okrepitev ali nastanek dihalnih simptomov in znakov, ki jih spremlja poslabšanje v meritvi pljučne funkcije (FEV<sub>1</sub> in/ali PEF).

**Tabela 7:** Dejavniki tveganja za smrt zaradi astme.

### Dejavniki

- Že bila intubacija in umetno predihavanje.
- Obisk urgence v zadnjem letu.
- Opustitev zdravljenja z inhalacijskim glukokortikoidom ali sistemskim glukokortikoidom, če je bil ta predpisan kot osnovno zdravljenje.
- Velika poraba kratkodelujočega agonista beta.
- Bolnik nima načrta samozdravljenja.
- Psihiatrična bolezen.
- Psihosocialne težave.
- Preobčutljivost za hrano.

Najpogosteje se bolezen poslabša zaradi opustitve IGK, napačne tehnike prejetanja inhalacijskih zdravil, virusne okužbe dihal, izpostavljenosti alergenu ali kombinacije teh stanj. Pri oceni stopnje poslabšanja se ne smemo zanesti samo na klinično oceno, še manj na interpretacijo bolnika. Upoštevati moramo objektivne meritve, vključno z meritvijo bolnikovega PEF. Bolnika pri interpretaciji PEF vedno vprašamo, koliko je njegov najboljši PEF. Če mu podatek ni znan, upoštevamo vrednost PEF, ki je zanj predvidena/pričakovana glede na spol, starost in višino. *Brez upoštevanja objektivnih meritev lahko stopnjo poslabšanja podcenimo in napačno ukrepamo!*

### Priporočila se naslednji način obravnave:

#### 1. Usmerjena anamneza:

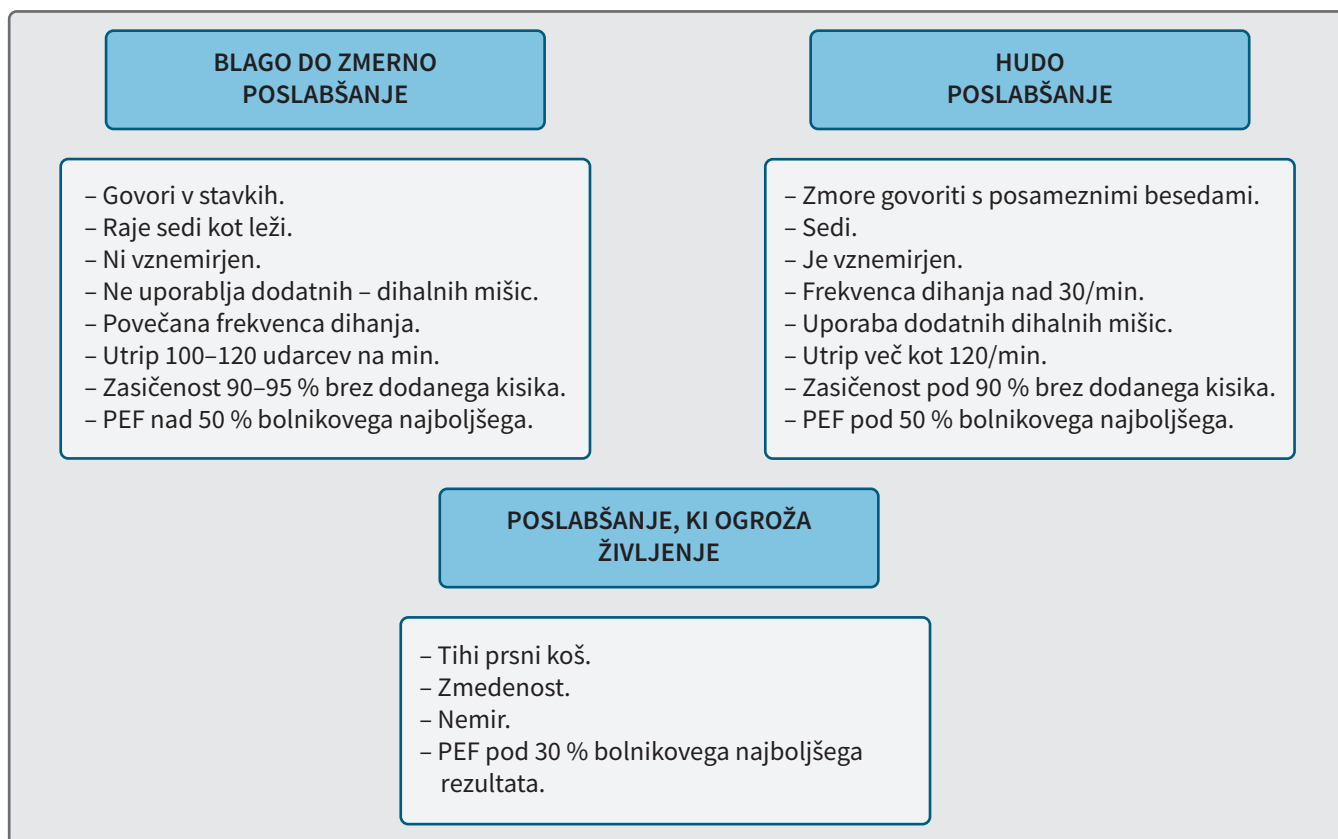
- trajanje poslabšanja;
- dinamika simptomov, vključno s simptomi nočne astme in simptomov, povezanih s telesnim naporom;
- morebitni simptomi anafilaksije;
- temeljno zdravljenje astme: katera zdravila bolnik prejema, ali se je režim zdravljenja nedavno spremenil, kakšna je bolnikova zavzetost/sodelovanje pri zdravljenju;
- ali so prisotni dejavniki tveganja za smrt zaradi astme (Tabela 7).

#### 2. Objektivna ocena bolnika in diferencialna diagnoza (7,8)

Poleg simptomov ocenjujemo znake in vitalne funkcije, kot je to prikazano v diagnostičnem algoritmu (Slika 2). Pri odločanju, ali gre za blago do zmerno, hudo ali smrtno nevarno poslabšanje, upoštevamo najresnejši simptom/znak.

Obravnava naj obsega naslednje:

- Meritve PEF, zasičenosti s kisikom, utripa in frekvence dihanja.
- Plinska analiza arterijske krvi (PAAK) na urgentnem oddelku ali v bolnišnici, ki ni vedno nujna



**Slika 2:** Diagnostični opomnik ukrepanja pri poslabšanju astme.

Legenda: PEF – največji pretok zraka med izdihom (*angl.* peak expiratory flow).

preiskava. Na mestu je, kadar je bolnikov PEF pod 50 % predvidene norme oz. njegove najboljše vrednosti ter pri bolnikih, ki imajo slab odziv na začetno zdravljenje in/ali se stanje kljub zdravljenju slabša. Pri interpretaciji PAAK upoštevamo naslednje: **normalen ali povišan CO<sub>2</sub> ob hipoksemiji** kaže na dihalno odpovedovanje oz. hudo/življenjsko ogrožajoče poslabšanje, zelo verjetno bo potreboval zdravljenje na intenzivni enoti.

- Radiogram prsnega koša ni obvezen pri vseh bolnikih, ga pa uporabimo, da izključimo pnevmotoraks ali druga stanja, ki utegnejo posnemati poslabšanje astme (npr. pljučnica, srčno popuščanje), ko se bolnik na zdravljenje slabo odzove ali ko o diagnozi dvomimo.

### B. Terapevtski opomnik

Temelj začetnega zdravljenja so inhalacijski kratkodelujoči agonist beta, sistemski glukokortikoid in kisik, če ga bolnik potrebuje (Tabela 8 in Slika 3).

**Inhalacijski kratkodelujoči agonisti beta:** zgor-njega odmerka ni. Bolnik naj ga prejme na učinkovit

način. Prav je, da zdravilo dajemo po velikih nastavkih. Izjemoma ga damo po nebulizatorjih, saj imajo bolniki takrat običajno več stranskih učinkov agonistov beta.

V 1 vdihu oz. 1 ml (če prejme zdravilo po nebulizatorju) bolnik prejme naslednje odmerke zdravila:

#### a) fenoterol-ipratropijev bromid

**1 vdih** = 50 mcg fenoterolijevega bromida, 20 mcg ipratropijevega bromida

**Nebulizator:** 1 ml = 500 mcg fenoterolijevega bromida in 250 mcg ipratropijevega bromida

**b) salbutamol, fenoterol** (SABA; *angl.* short acting beta agonist)

**1 vdih** = 100 mcg ali fenoterol (1 vdih = 100 mcg)

**Nebulizator** (salbutamol): 2,5 mg (0,5 ml), do 5 mg (1 ml)

**Sistemski glukokortikoid.** Priporočeno odmerjanje je približno do 1 mg metilprednizolona na kg telesne teže. Odmerjanje več kot 80 mg metilprednizolona dnevno se pri zdravljenju ni izkazalo kot prednost v primerjavi z odmerjanjem do 80 mg na dan. Bolnik naj prejme zdravilo peroralno, običajno zadostuje 32 mg,

**Tabela 8:** Ravnanje z inhalacijskimi zdravili (s preprečevalci in olajševalci) med poslabšanjem. Povzeto po Gina, 2020 (7).

| Odmerjanje zdravila na dan                            | Ukrep  | Priporočilo |
|---|--|-------------|
| <b>Povečati predpisani olajševalec</b>                |  |             |
| Majhen odmerek IGK-formeterola*                       | Povečati frekvenco vdihov zdravila kot olajševalca na največ 72 mcg formeterola v enem dnevu.                  | A           |
| SABA  | Povečati frekvenco vdihov SABA.  | A           |
| <b>Povečati predpisani preprečevalec</b>              |  |             |
| IGK-formeterol*                                       | Povečati frekvenco vdihov zdravila kot preprečevalca in olajševalca na največ 72 mcg formeterola v enem dnevu. | A           |
| Preprečevalec IGK s SABA kot olajševalec              | Početveriti odmerek IGK.   | B           |
| Preprečevalec IGK-formeterol* in SABA kot olajševalec | Početveriti odmerjanje IGK-formeterola (največ na 72 mcg/dan formeterola).                                     | B           |
| Vzdrževalni IGK-LABA, ki ni formeterol                | Povečati odmerke vdihov, možno je dodati IGK v drugem vdihovalniku, da se odmerek IGK početveri.               | D           |

Legenda: \* – Budezonid ali beklometazon s formeterolom; IGK – inhalacijski glukokortikoid; SABA – kratkodelujoči beta agonist (*angl.* short acting beta agonist); IGK-LABA – dolgodelujoči beta agonist (*angl.* long acting beta agonist).

pri hudem poslabšanju pa 64 mg. Pri intravenskem dajanju ni pričakovati boljšega ali hitrejšega učinka, zato dajemo zdravilo v žilo le, ko bolnikovo stanje ne dovoljuje peroralne uporabe.

Po poslabšanju se jemanje nadaljuje 5–7 dni. Postopno zmanjševanje ni potrebno, če so bili oralni glukokortikoidi predpisani manj kot 14 dni.

Poveča se odmerek temeljne inhalacijske terapije. Odmerek inhalacijskega glukokortikoida se začasno poveča na maksimalni dnevni odmerek.

**Kisik.** Bolnik naj prejme kisik skozi nosni kateter ali Venturijevo masko. Zelena zasičenost naj bo 93–95 %. Kontroliramo PAAK 20 minut po spremembi inspiracijske koncentracije kisika.

**Magnezij.** Mehanizem delovanja je s sproščanjem gladkega mišičevja z inhibiranjem kalcijevega vtoka v gladko mišico. Ni za rutinsko uporabo, temveč ga damo v primerih vztrajanja hipoksemije ter nezadovoljivega učinka na začetno zdravljenje. Odmerjamo ga 2 g v 20 min. intravensko.

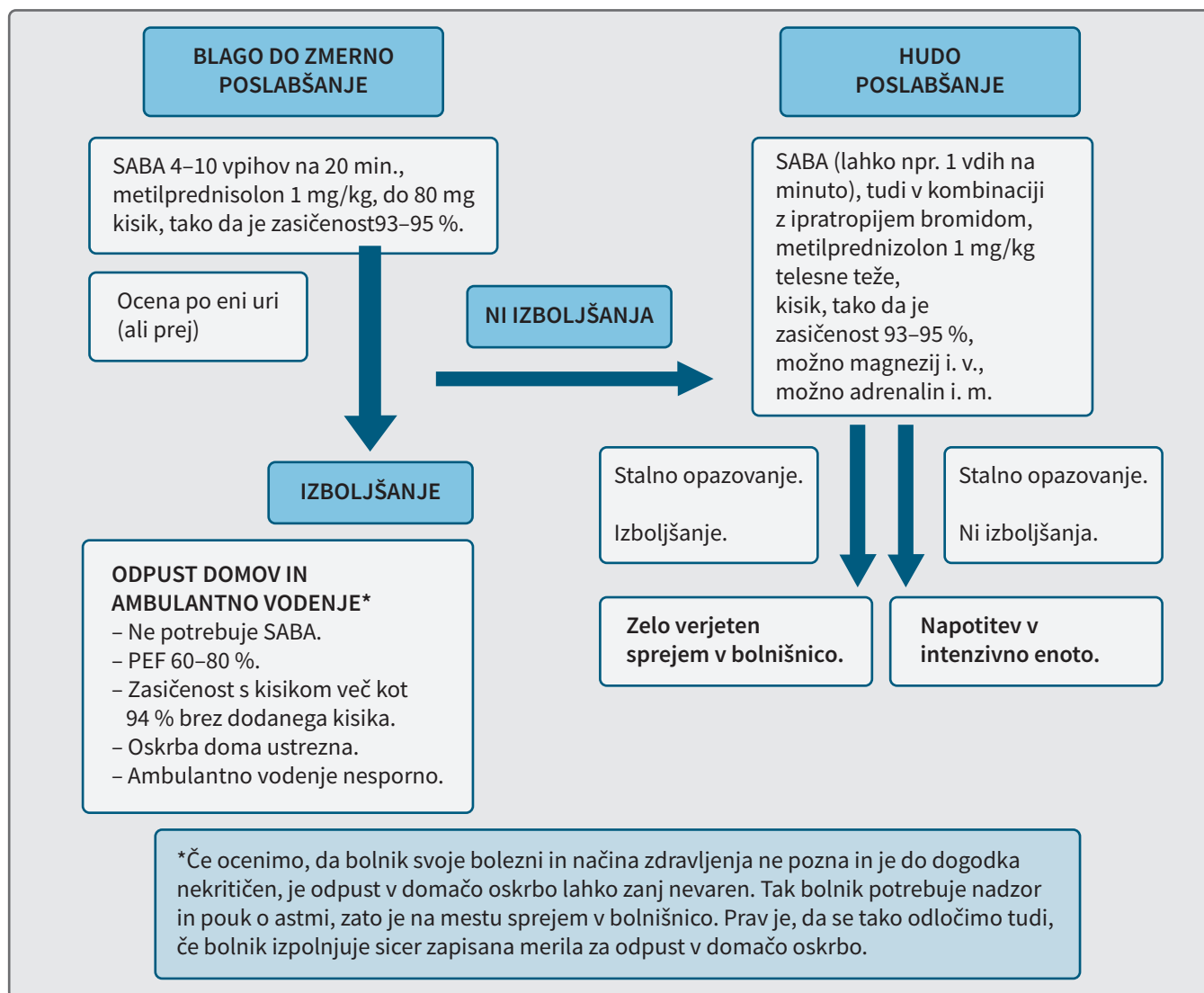
**Adrenalin.** Mesto ima pri življenju ogrožajoči astmi in v primerih spremljajoče anafilakije in angioedema. Odmerek je 0,5 mg v mišico, lahko pa ga ponavljamo na 15 minut.

#### Druga zdravila in postopki:

- Mukolitiki: nimajo preverjenega učinka.
- Antilevkotrieni: ni preverjenega učinka pri akutnem poslabšanju.
- Sedativi: kontraindicirani.

- Antibiotiki: samo v primeru bakterijske okužbe in pljučnice.
  - Teofilini: odsvetovani pri zdravljenju astme zaradi ozkega terapevtskega okna in stranskih učinkov, a izjemoma le na intenzivnih oddelkih od izkušenega osebja.
  - Neinvazivno mehanično predihavanje: ni priporočil. Če se poskusi, se mora biti bolnik vestno spremljati (priporočilo D). Ne sme se izvajati pri vznemirjenih bolnikih, sedirsne za izvajanje neinvazivnega mehanskega predihavanja (NIMV) je kontraindicirana!
- Indikacije za napotitev v bolnišnico:**
- hudo in življenje ogrožajoče poslabšanje,
  - dihalno popuščanje,
  - slab odziv na začeto ambulantno zdravljenje,
  - v anamnezi intubiranje in mehanično predihavanje,
  - pomembne pridružene bolezni, ki utegnejo zapletati ambulantno zdravljenje, kot so pljučnica, sladkorna bolezen, ishemična bolezen srca, trajno zdravljenje s kisikom na domu, sum na alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo (ABPA) ali angitis,
  - negotove domače razmere,
  - slabo bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju (7,8).

Če bolnik ne izpolnjuje meril za napotitev v bolnišnico in ocenimo, da ga lahko spremljamo ambulantno, ga naročimo na kontrolni pregled k pulmologu čez 2 do 7 dni.



**Slika 3:** Terapevtski opomnik ukrepanja pri poslabšanju astme.

Legenda: PEF – največji pretok zraka med izdihom (*angl.* peak expiratory flow); SABA – kratkodelujoči beta agonist (*angl.* short acting beta agonist).

## 7 Obnova bolnika s hudo in problematično astmo

### Nasveti bolniku:

- Prejemanje večjega odmerka bazičnih inhalacijskih zdravil še 2 tedna ali več, če je taka izkušnja iz dosežanih poslabšanj.
- Preverimo dejavnike tveganja za poslabšanje bolezni.
- Preverimo razumevanje načrta samozdravljenja (to ima zdravnik v svoji dokumentaciji, bolnik pa doma).
- Sistemske glukokortikoidi 5–7 dni. Postopno zmanjševanje ni potrebno, če so oralni IGK predpisani manj kot 14 dni.

### Priporočilo 7 (A)

Problematična astma ni enako kot huda astma. Pri problematični astmi obstajajo odpravljeni vzroki, ki jih je treba prepoznati, ter vprašanje pravilne diagnoze, sodelovanje bolnika pri zdravljenju in obvladanje tehnike prejemanja inhalacijskih zdravil. Pri hudi astmi so vsi moteči dejavniki odpravljeni, bolnik pa kljub prejemanju velikih odmerkov IGK še vedno občasno ali stalno potrebuje sistemske glukokortikoidne. Prvi korak pri nadaljnji obravnavi je preverjanje, ali gre za T2 ali ne-T2.

**Tabela 9:** Možni odpravljeni vzroki neurejene astme/ vztrajanja simptomov. Povzeto po Israel E, et al., 2019 (25).

| Vzrok              | Delovanje/aktivnost  |
|--------------------|--|
| Zdravila           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nepravilno jemanje zdravil,</li> <li>• neredno jemanje zdravil,</li> <li>• prevelika uporaba kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2,</li> <li>• sočasna uporaba blokatorjev beta (v tabletah ali kapljicah za oko),</li> <li>• uporaba aspirina in nesteroidnih antirevmatikov.</li> </ul>                                    |
| Vplivi iz okolja   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• kajenje,</li> <li>• alergeni,</li> <li>• onesnaženost zraka,</li> <li>• poklicni alergeni ali dražljivci,</li> <li>• virusi.</li> </ul>   |
| Pridružene bolezni | <ul style="list-style-type: none"> <li>• debelost,</li> <li>• gastroezofagealna refluksna bolezen,</li> <li>• sinuzitis in nosni polipi,</li> <li>• kronična obstruktivna pljučna bolezen,</li> <li>• anksioznost/depresija,</li> <li>• funkcionalne motnje na ravni grla,</li> <li>• bronhiektazije,</li> <li>• alergijska bronhopulmonalna aspergiloza,</li> <li>• nosečnost.</li> </ul> |
| Socialni vplivi    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• socialna ogroženost,</li> <li>• zloraba drog.</li> </ul>  |

Kadar ima bolnik z astmo simptome kljub zdravljenju z velikimi odmerki inhalacijskih zdravil (Gina, korak 4–5) ali celo s sistemskimi glukokortikoidi, govorimo o problematični astmi (*angl.* difficult-to-treat asthma). Takšnih je približno 17 % bolnikov z astmo (24). Pri njih je treba ponovno preveriti, ali sploh imajo astmo, ali pa gre za katero drugo obstruktivno bolezen pljuč ali pa drugo bolezen, ki simptome astme posnema (Tabela 9). Izjemno pomembno je preverjanje bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju in upoštevanje tehnike prejemanja zdravil (24).

#### Diagnoza hude astme je potrjena, kadar bolnik (6):

- ima diagnozo astme nedvomno potrjeno;
- ima pridružene bolezni čim bolj obvladane;
- prejema velike odmerke inhalacijskih glukokortikoidov in/ali pogosto potrebuje sistemske glukokortikoidove več kot 2-krat letno za ureditev simptomov astme; pri pojmovanju, kaj je velik odmerek, dogovorno upoštevamo priporočila ERS/ATS, (6) razvidna v Tabeli 10; hitra poslabšanja stanja ob poskusu zmanjšanja sistemskih glukokortikoidov ali ob poskusu zmanjšanja velikih odmerkov inhalacijskih glukokortikoidov.

**Tabela 10:** Veliki odmerki inhalacijskih glukokortikoidov (IGK) za odrasle bolnike. Povzeto po Suissa S, et al., 2000 (3).

|                             | ERS/ATS 2014                | GINA 2020                   |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Inhalacijski steroid</b> | <b>Dnevni odmerek (mcg)</b> | <b>Dnevni odmerek (mcg)</b> |
| beklometazon                | ≥ 2000 prah ali ≥ 1000 plin | ≥ 1000 CFC ali ≥ 400 HFA    |
| budezonid                   | ≥ 1600                      | ≥ 800                       |
| ciklezonid                  | ≥ 320                       | ≥ 320                       |
| flutikazon propionat        | ≥ 1000                      | ≥ 500 prah ali ≥ 500 plin   |
| flutikazon furoat (prah)    |                             | 200                         |
| mometazon                   | ≥ 800                       | ≥ 440                       |
| triamcinolon                | ≥ 2000                      | ≥ 2000                      |

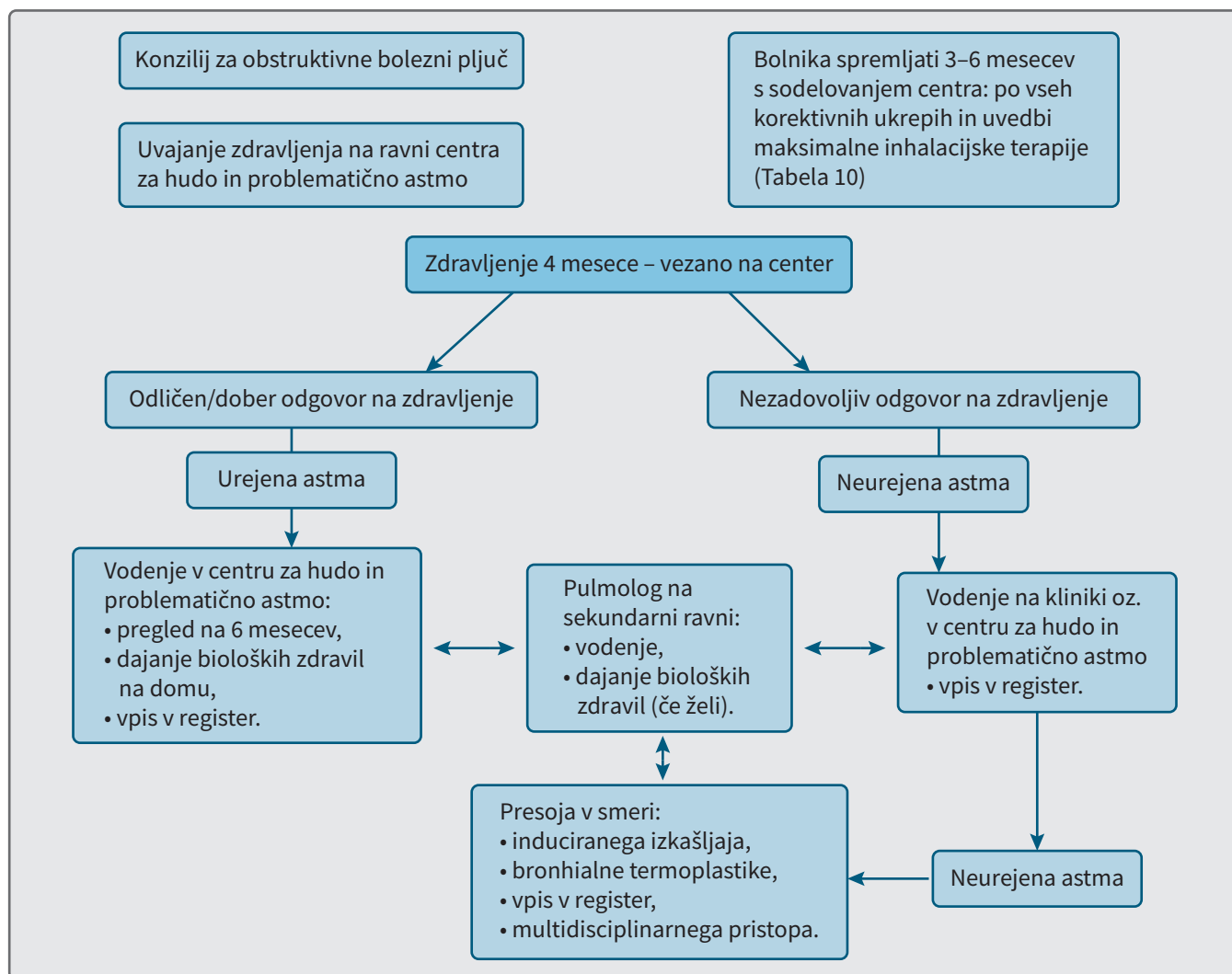
Legenda: ERS/ATS – priporočila Evropskega Respiratornega Združenja/Ameriškega Torakalnega Združenja; GINA – *angl.* Global Initiative for Asthma.

Prevalenca hude astme med bolniki z astmo je ocenjena na 4–10 % (6).

#### Prav je, da upoštevamo naslednje korake (ne glede na raven obravnave):

- Potrditev diagnoze.
- Opredelitev do dejavnikov, ki prispevajo k simptomom in so vzrok za poslabšanja (Tabela 6).
- Optimiziranje farmakološkega in nefarmakološkega zdravljenja.
- Ponovna ocena čez 3–6 mesecev po izpolnjenih točkah 1 do 3.
- V primeru vztrajanja pri neurejenosti bolezni bolnika napotimo v center za hudo in problematično astmo, če ga še nismo.
- Če je bolezen urejena, najprej zmanjšamo oz. počasi ukinemo oralne glukokortikoide (če jih bolnik prejema), inhalacijskih odmerkov zdravil v tem obdobju pa ne zmanjšujemo. Odmerke optimiziramo med spremljanjem bolnika.
- Opredelitev do fenotipa astme se izvaja v centru za obravnavo hude in problematične astme.
- Ocena, ali gre za T2 ali ne-T2 posredovano/vzdrževano vnetje (Tabela 11).
- Pridružene bolezni in diferencialna diagnoza (Tabela 7).
- Obravnava znotraj multidisciplinarnega tima (če je na voljo); zdravnik, respiracijski fizioterapevt, diplomirana medicinska sestra, psiholog, dietetik, možnost napotitve k foniatru in gastroenterologu.





**Slika 4:** Priporočena shema obravnave bolnika s hudo ali problematično astmo med različnimi ravni zdravstvenega sistema.

- Priporočena shema obravnave bolnika s hudo ali problematično astmo med različnimi ravni zdravstvenega sistema je prikazana na [Sliki 4](#).
- Povabilo bolniku za sodelovanje v registru hude astme.
- Razširjen nabor preiskav, usmerjen v diferencialno-diagnostični problem.

**Tabela 11:** Klinični in laboratorijski znaki T2-vnetja. Povzeto po Suissa S, et al., 1994 (1).

| Klinični in laboratorijski znaki T2 vnetja   |
|--|
| Eozinofilija v krvi $\geq 150$ mcg/ml in/ali |
| FeNO $\geq 20$ ppb in/ali                    |
| eozinofilija v izkašljaju $\geq 3$ % in/ali  |
| klinično pomembna alergija.                  |

Legenda: FeNO – dušikov oksid v izdihanem zraku.

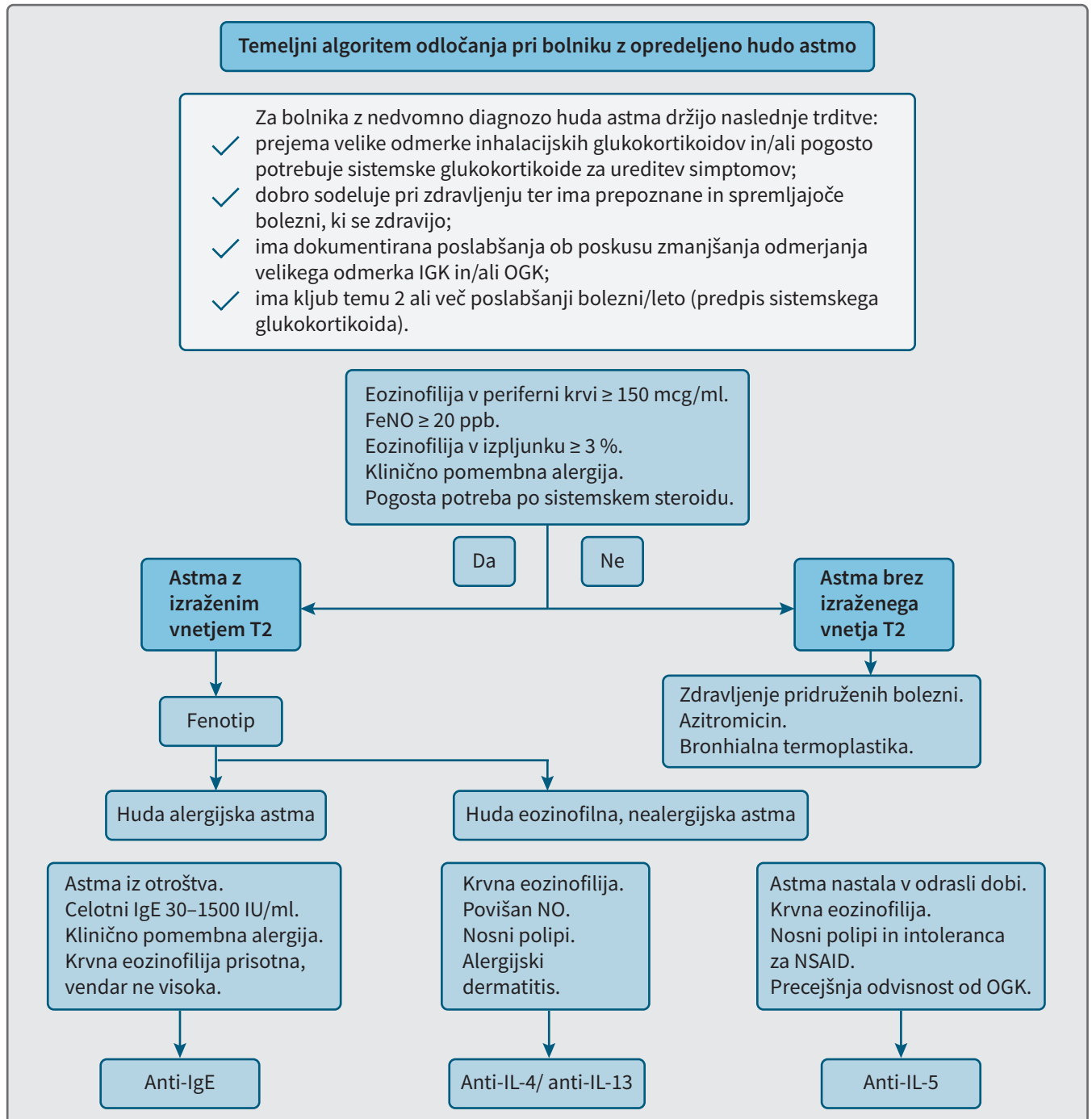
#### Okvirni nabor preiskav (24):

- proteinogram, Spec. IgE in IgG za *Aspergillus* in *Candida*, IgE, IgM, IgG, celotni IgE, specifični IgE glede na klinično sliko in izvide kožnih testov alergije;
- TSH, T3, T4, proBNP;
- ANA, ENA, ANCA, anti-CCP;
- osnovni testi alergije;
- preiskava pljučne funkcije; spirometrija, meritev difuzijske kapacitete, NO v izdihanem zraku, pletizmografija;
- CT pljuč z visoko ločljivostjo ali odčitek že prej opravljenega HRCT;
- UZ srca, EKG (po presoji zdravnika);
- mikrobiologija izkašljaja: bakterije in mikobakterije (po presoji zdravnika);
- dodatni testi za oceno delovanja imunskega sistema (po presoji zdravnika) ob sumu na imunski primanjkljaj in okužbe s paraziti;

- inducirani izkašljaj na eozinofilce;
- CT obnosnih votlin;
- bronhoskopija zaradi diferencialne diagnoze npr. nestabilne dihalne poti, suma na eozinofilni infiltrat, stenozo na ravni velikih dihalnih poti, morebitne bronhialne biopsije.

**Priporočljiva je napotitev v center za obravnavo bolnikov s problematično in hudo astmo predvsem v naslednjih primerih (8,24):**

- težave pri potrditvi diagnoze astma, pomembne pridružene bolezni;
- pogosti obiski urgentnih centrov in pogosta potreba



**Slika 5:** Osnovna načela odločanja pri zdravljenju z biološkimi zdravili, azitromicinom in bronhialno termoplastiko.

Legenda: IGK – inhalacijski glukokortikoid; OGK – oralni glukokortikoidi; FeNO – dušikov oksid v izdihanem zraku; NSAID – nesteroidni antirevmatiki.

po sistemskih glukokortikoidih (približno več kot 12 dni v letu);

- preobčutljivost za hrano ali anamneza anafilaksije (povečano tveganje za smrt);
- z delom povezana astma, ki je ni mogoče rešiti na sekundarni ravni.

### Osnovna načela zdravljenja

1. korak: Opredelitev, ali gre pri bolniku za astmo T2 ali ne-T2. Pri tem v začetnem delu obravnave uporabljamo usmeritve iz [Tabele 11](#).

2. korak: Opredelitev za zdravljenje pri ne-T2 astmi:

- preverjanje in zdravljenje pridruženih bolezni,
- azitromicin v majhnem odmerku imunomodulacijsko 3-krat po 250 mg na teden (26),
- bronhialna termoplastika (27,28),
- sistemski glukokortikoid v najmanjšem še učinkovitem odmerku.

3. korak: Opredelitev za zdravljenje pri astmi T2.

#### a. Biološka zdravila, usmerjena proti protitelesom IgE (omalizumab):

- klinično pomembna alergija, običajno astma iz otroštva;
- cIgE med 30 in 1500 IU/ml;
- pričakovati je večji klinični učinek, kadar je NO večji od 20 ppb in krvna eozinofilija več kot 260 celic/mikroL;
- podkožno dajanje na 2 ali 4 tedne (glede na koncentracijo cIgE in telesno težo), možnost dajanja zdravil na domu.

#### b. Biološka zdravila, usmerjena proti citokinu IL-5 (mepolizumab, reslizumab) in proti receptorju za citokin IL-5 (benralizumab):

- astma z začetkom v odrasli dobi;
- nosni polipi in intoleranca za NSAID in aspirin;
- pričakovati je boljši klinični odgovor v primeru

izrazitejše eozinofilije, večjega števila poslabšanj v preteklem letu in odvisnosti od glukokortikoidov;

- **mepolizumab** – podkožno dajanje, 100 mg 1-krat na 4 tedne, možnost dajanja eajena domu; mejna krvna eozinofilija 150–300 celic/mikroL ali več,
- **reslizumab** – daje se v veno 3 mg/kg 1-krat na 4 tedne; mejna krvna eozinofilija 400 celic/mikroL ali več;
- **benralizumab** – podkožno dajanje, 30 mg na 4 tedne 3-krat zapored na 8 tednov; mejna krvna eozinofilija je 300 celic/mikroL ali več.

#### c. Biološka zdravila, usmerjena proti receptorju za IL-4 in IL-13 (dupilumab).

V Sloveniji v času priprave priporočil zdravilo ni registrirano.

Opisana učinkovitost pri bolnikih s krvno eozinofilijo in NO > 25 ppb v izdihanem zraku in pri bolnikih s atopijskim dermatitisom in nosnimi polipi.

d. V algoritmu zdravljenja sta vključena **azitromicin** (5) in **bronhialna termoplastika** (27,28) po presoji konzilija.

Osnovna načela odločanja pri zdravljenju z biološkimi zdravili, azitromicinom in bronhialno termoplastiko prikazuje [Slika 5](#).

## 8 Prepoznavanje in ocenjevanje dokazov

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

### Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

**Legenda:** Stopnje moči oz. teža priporočila. Povzeto po SIGN, 2020 (29).

| Stopnja moči oz. teža priporočila |   |
|-----------------------------------|---|
| A                                 | Priporočilo je podprto z vsaj eno metaanalizo 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.  |

Legenda: SIGN – *angl.* Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

## Literatura

1. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):604-10. DOI: [10.1164/ajrccm.149.3.8118625](https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.8118625) PMID: [8118625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8118625/)
2. Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62(6):591-604. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x) PMID: [17508962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17508962/)
3. 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. DOI: [10.1056/NEJM200008033430504](https://doi.org/10.1056/NEJM200008033430504) PMID: [10922423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10922423/)
4. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Bénamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). *Lancet*. 2017;390(10098):935-45. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31448-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31448-4) PMID: [28797514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797514/)
5. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al.; American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59-99. DOI: [10.1164/rccm.200801-060ST](https://doi.org/10.1164/rccm.200801-060ST) PMID: [19535666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19535666/)
6. 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. DOI: [10.1183/09031936.00202013](https://doi.org/10.1183/09031936.00202013) PMID: [24337046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24337046/)
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Fontana: Gina; 2020 [cited 2020 Dec 10]. Available from: <https://ginasthma.org/>.
8. Šuškovič S, Camlek T, Gril M, Hudoklin I, Klobučar A, Koren I, et al. Prevalenca astme pri odraslih v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2011;80:451-7.
9. Škrkat S, Triller N, Košnik M, Susič Poplas T, Petek D, Vodopivec Jamšek V, et al. Priporočila za obravnavo astme na primarni in specialistični ravni v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2016;85:693-706.
10. 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. DOI: [10.1183/09031936.05.00035205](https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205) PMID: [16264058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16264058/)
11. American Thoracic Society Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36. DOI: [10.1164/ajrccm.152.3.7663792](https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792) PMID: [7663792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7663792/)
12. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:1-100. PMID: [8499052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8499052/)
13. Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, et al.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(6):S1-47. DOI: [10.1016/j.anaai.2010.09.021](https://doi.org/10.1016/j.anaai.2010.09.021) PMID: [21167465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21167465/)
14. Randolph C. Diagnostic exercise challenge testing. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(6):482-90. DOI: [10.1007/s11882-011-0225-4](https://doi.org/10.1007/s11882-011-0225-4) PMID: [21915675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21915675/)
15. Lúdvíksdóttir D, Janson C, Högman M, Hedenström H, Björnsson E, Boman G; BHR-Study Group. Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma. *Respir Med*. 1999;93(8):552-6. DOI: [10.1016/S0954-6111\(99\)90154-3](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(99)90154-3) PMID: [10542988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10542988/)
16. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2163-73. DOI: [10.1056/NEJMoa043596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043596) PMID: [15914548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15914548/)
17. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2017(5). PMID: [23728631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728631/)
18. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, Gratzou C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J*. 2007;29(2):390-417. DOI: [10.1183/09031936.00060806](https://doi.org/10.1183/09031936.00060806) PMID: [17264326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17264326/)
19. Fiore M, Jaén CR, Baker TB. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2008.
20. Frost H, Campbell P, Maxwell M, O'Carroll RE, Dombrowski SU, Williams B, et al. Effectiveness of Motivational Interviewing on adult behaviour change in health and social care settings: A systematic review of reviews. Vol. 13. *PLoS One*. 2018;13(10):1-39. DOI: [10.1371/journal.pone.0204890](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204890)
21. West R, Zhou X. Is nicotine replacement therapy for smoking cessation effective in the "real world"? Findings from a prospective multinational cohort study. *Thorax*. 2007;62(11):998-1002. DOI: [10.1136/thx.2007.078758](https://doi.org/10.1136/thx.2007.078758) PMID: [17573444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17573444/)
22. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:461-72. DOI: [10.2147/TCRM.S160365](https://doi.org/10.2147/TCRM.S160365) PMID: [30936708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30936708/)
23. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, Dunlop WC, Heron L, Farrington E, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res*. 2018;19(1):10. DOI: [10.1186/s12931-017-0710-y](https://doi.org/10.1186/s12931-017-0710-y) PMID: [29338792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338792/)
24. Global initiative for asthma. DIFFICULT-TO-TREAT SEVERE ASTHMA in adolescent and adult patients GINA Pocket Guide For Health Professionals Diagnosis and Management. Fontana: Gina; 2019 [cited 2020 Dec 10]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>.
25. Israel E, Reddel H. Evaluation of difficult-to-treat and severe asthma in adults. *Sev Asthma*. Sheffield, United Kingdom: European Respiratory Society; 2019. pp. 265-84. [cited 2019 Aug 3]. Available from: <http://erspublications.com/lookup/doi/10.1183/2312508X.100245183>.
26. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10095):659-68. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3) PMID: [28687413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687413/)
27. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al.; Asthma Intervention Research 2 Trial Study Group. Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1295-302. DOI: [10.1016/j.jaci.2013.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.009) PMID: [23998657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23998657/)
28. Dombret MC, Alagha K, Boulet LP, Brillet PY, Joos G, Laviolette M, et al. Bronchial thermoplasty: a new therapeutic option for the treatment of severe, uncontrolled asthma in adults. *Eur Respir Rev*. 2014;23(134):510-8. DOI: [10.1183/09059180.00005114](https://doi.org/10.1183/09059180.00005114) PMID: [25445950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445950/)
29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN grading system 1999-2012. Edinburgh: Healthcare improvement Scotland; 2020 [cited 2020 Jun 1]. Available from: [https://www.healthcareimprovementscotland.org/about\\_us/contact\\_healthcare\\_improvement.aspx](https://www.healthcareimprovementscotland.org/about_us/contact_healthcare_improvement.aspx).