

Teška astma - kako je dijagnosticirati i liječiti

Vuksan, Maja

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:362062>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Maja Vuksan

TEŠKA ASTMA – KAKO JE DIJAGNOSTICIRATI I LIJEČITI

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Maja Vuksan

TEŠKA ASTMA – KAKO JE DIJAGNOSTICIRATI I LIJEČITI

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: prof.dr.sc. Neven Tudorić, dr.med.

Specijalistički rad je obranjen dana 19. siječnja 2021. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

2. prof. dr. sc. Neven Tudorić

3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 57 listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom prof.dr.sc. Nevena Tudorića, dr.med.

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Nevenu Tudoriću, dr.med. na pomoći i uloženom vremenu pri izradi ovog specijalističkog rada.

SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je obraditi definiciju teške astme, prikazati razdiobu prema fenotipovima te mogućnosti liječenja. Posebna pozornost posvetit će se novim terapijskim mogućnostima liječenja u „Th2-high” teškoj astmi.

MATERIJALI I METODE

Literatura je pretraživana prema temi i predmetu istraživanja, od općih prema specijaliziranim člancima, pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovog specijalističkog rada. Ciljana pretraga provedena je putem akreditiranih baza kao što su PubMed, ScienceDirect i Cochrane Library te baze sažetaka opisa svojstava lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europske agencije za lijekove (EMA), smjernica Globalne inicijative za astmu (GINA) i Smjernica Hrvatskog pulmološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje astme u odraslih.

REZULTATI

Od populacije koja boluje od astme 3 – 5 % ima tešku astmu. Kod tih se pacijenata unatoč adekvatnoj primjeni inhalacijske terapije i primjerenoj suradljivosti ne može postići kontrola bolesti. Liječenje se provodi prema GINA smjernicama za 4. i 5. stupanj, a kod izostanka učinka provodi se fenotipizacija s ciljem individualizacije terapije. Takav pristup omogućava racionalnu primjenu specifičnih oblika liječenja: primjenu antagonista leukotrijenskih receptora, bioloških lijekova, makrolidnih antibiotika te nefarmakološke mjere kao što je bronhijalna termoplastika. Unazad 10 godina značajno se razvijaju biološki lijekovi. Dostupan je omalizumab, monoklonsko protutijelo koje se veže na imunoglobulin E (IgE), a primjenjuje

se u liječenju teške alergijske astme te antieozinofilni lijekovi mepolizumab, reslizumab, benralizumab i dupilumab. Oni se primjenjuju za liječenje alergijske i teške eozinofilne astme. Mepolizumab i reslizumab monoklonska su protutijela usmjerena protiv interleukina 5 (IL-5), benralizumab je usmjeren protiv alfa-podjedinice receptora za IL-5 dok je dupilumab usmjeren protiv interleukina 4 (IL-4).

ZAKLJUČAK

Puni klinički značaj bioloških lijekova može se očekivati samo kod pojedinih skupina bolesnika zbog čega probir pacijenata prema fenotipskim karakteristikama ima veliku važnost. Ti su lijekovi još uvijek nova terapija u liječenju astme, pa se postavlja pitanje omjera koristi i rizika kod dugotrajne primjene. Također, potrebno je dati jednoznačne odgovore na pitanja racionalnog izbora bolesnika, trajanja liječenja i sigurnosti dugotrajne primjene.

SUMMARY

OBJECTIVES

The aim of this study is to present the definition of severe asthma, show the distribution by phenotype, and to present treatment options for asthma. Particular attention will be given to new treatments for the Th2-high phenotype of severe asthma.

MATERIAL AND METHODS

The literature search was done by the subject of research from general to specialized articles relevant to the questions discussed in this paper. The targeted search was carried out via online databases such as PubMed, ScienceDirect, and Cochrane Library, summaries of product characteristics (SmPC) in the database Agency for Medicinal Products and Medical Devices, and European Medicines Agency. Guidelines of the Global Initiative for Asthma and Croatian Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma in Adults were also searched.

RESULTS

In the asthma population, 3% – 5% of patients have severe asthma. Despite the adequate administration of inhalation therapy and appropriate compliance, it is not possible to achieve satisfactory disease control in those patients. The treatment is recommended by GINA guidelines, steps 4 and 5, and if there is no effect, phenotyping is performed with the aim of individualising therapy. This approach allows the rational application of specific treatment: the use of leukotriene receptor antagonists, biological drugs, macrolide antibiotics, and non-pharmacological measures, such as bronchial thermoplastics. Biological drugs have become available in the last 10 years. Omalizumab, a monoclonal antibody directed against IgE, is available in the treatment of severe allergic asthma. Also, there are

anti-eosinophilic drugs mepolizumab, reslizumab, benralizumab, and dupilumab, which are used for allergic and severe eosinophilic asthma treatment. Mepolizumab and reslizumab are monoclonal antibodies directed against IL-5, benralizumab binds to the alpha subunit of the human IL-5 receptor, while dupilumab is directed against IL-4.

CONCLUSION

The clinical significance of biological drugs can be expected only in certain groups of patients depending on their phenotypic characteristics. These drugs are still new in asthma treatment, so there is a question of the benefit-risk balance after long-term use. Also, it is necessary to provide uniform answers about the rational choice of patients, duration of the treatment, and the safety of long-term administration.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. DEFINICIJA ASTME	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA ASTME	1
1.3. ETIOLOGIJA	3
1.4. PATOFIZIOLOGIJA	4
1.5. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTICIRANJE BOLESTI	6
1.5.1. Spirometrija	6
1.5.2. Mjerenje vršnog protoka pomoću prijenosnog mjerača	7
1.5.3. Bronhodilatacijski testovi	7
1.5.4. Bronhprovokacijski testovi	8
1.5.6. Eukapnijska hiperventilacija	8
1.5.7. Test opterećenja	8
1.5.8. Test kontrole astme	8
1.6. KLASIFIKACIJA BOLESTI	10
1.7. LIJEČENJE ASTME	11
1.7.1. Lijekovi za dugotrajnu kontrolu bolesti- osnovni (protuupalni) lijekovi	14
1.7.1.1. Inhalacijski kortikosteroidi	14
1.7.1.2. Antagonisti leukotrijenskih receptora	14
1.7.1.3. Dugodjelujući bronhodilatatori	14
1.7.1.4. Ksantini – teofilin	15
1.7.1.5. Oralni kortikosteroidi	15
1.7.2. Simptomatski lijekovi	15
1.7.2.1. Kratkodjelujući β 2-agonisti (SABA)	15
1.7.2.2. Antikolinergici	16
1.8. ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU ASTME	16
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	18
3. MATERIJALI I METODE	19
4. RASPRAVA	20
4.1. TEŠKA ASTMA	20
4.2. FENOTIPOVI TEŠKE ASTME	21
4.3. DIJAGNOZA TEŠKE ASTME	26
4.4. LIJEČENJE TEŠKE ASTME	27

4.4.1. Biološki lijekovi	28
4.4.1.1. Omalizumab	28
4.4.1.2. Mepolizumab.....	31
4.4.1.3. Reslizumab.....	33
4.4.1.4. Benralizumab.....	33
4.4.1.5. Dupilumab	35
5. ZAKLJUČCI	37
6. LITERATURA	38
7. POPIS KRATICA.....	46
8. ŽIVOTOPIS.....	48

1.UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. DEFINICIJA ASTME

Astma je heterogena bolest, a najčešće je karakterizirana upalom i varijabilnom opstrukcijom dišnih putova te bronhalnom hiperreaktivnosti. Osnovni patofiziološki proces u astmi je upala dišnih putova, a najvažniju ulogu imaju T-limfociti, eozinofili, mastociti i epitelne stanice dišnih putova (1). Manifestira se tipičnim simptomima kao što su napadaji kašlja, piskanje, zaduha te pritisak u prsima, koji variraju tijekom vremena i različitog su intenziteta, uključujući varijabilno ograničavanje izdisaja (2). Simptome astme najčešće pokreću rizični faktori kao što su tjelesna aktivnost, izloženost alergenima, promjene vremena i virusne respiratorne infekcije (3). Simptomi bolesti pojavljuju se u intervalima, odsutni su kod niske aktivnosti upale, a prisutni kod pojačanog intenziteta upale te tada govorimo o egzacerbacijama bolesti, koje ponekad mogu zahtijevati i hitnu medicinsku pomoć.

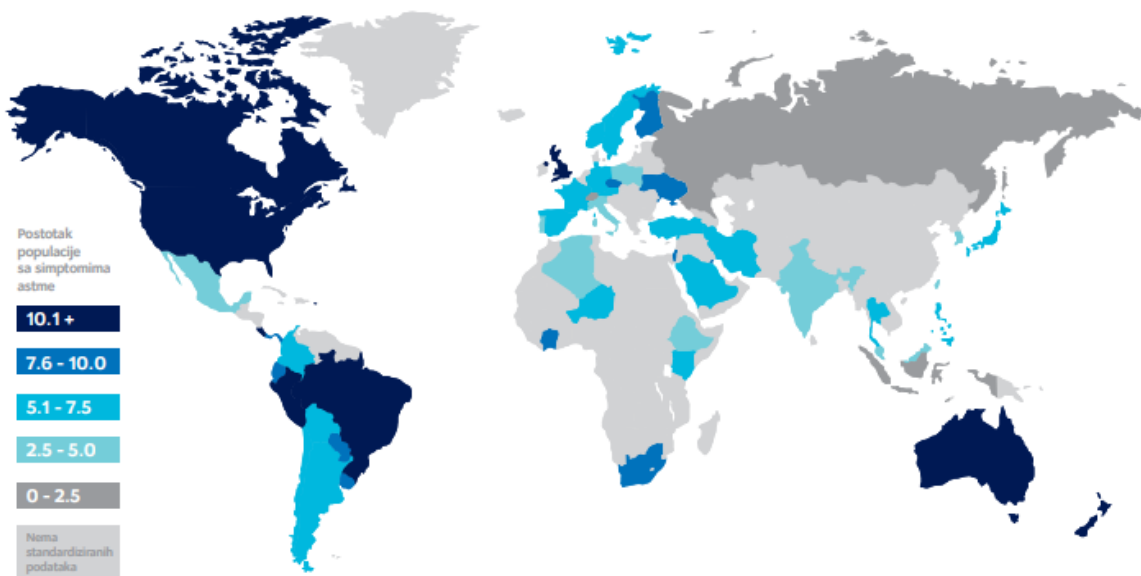
1.2. EPIDEMIOLOGIJA ASTME

Procjenjuje se da od astme boluje 300 milijuna ljudi diljem svijeta, uz 250 000 smrtnih slučajeva godišnje (4). Pogađa sve dobne skupine s porastom prevalencije u zemljama u razvoju (2). Prije 50 godina od astme je bolovalo 2 – 4 % svjetske populacije. Danas su te brojke mnogo veće, 15 – 20 % populacije, te govorimo o „epidemiji astme” (5). Najveći porast bilježi se u Kanadi, SAD-u, Velikoj Britaniji, Australiji i Novom Zelandu (Slika 1.) (5). Porast broja oboljelih uzrokuje velike troškove zdravstvenog sustava, ali i utjecaj na opće društvene troškove zbog gubitka velikog broja radnih sati uz značajan utjecaj na obiteljski život. Procjenjuje se da izravni i neizravni troškovi liječenja astme čine 2 % ukupnih sredstava utrošenih na liječenje svih kroničnih bolesti u razvijenim zemljama (6).

U Hrvatskoj je prevalencija astme 5 – 8 % kod djece i srednjoškolske mladeži (7). Nakon 2000. godine provedena su opsežna istraživanja među školskom djecom. Prema ostvarenim

rezultatima Hrvatska pripada zemljama s umjerenom učestalošću bolesti. Utvrđena je najveća učestalost astme u Požeško-slavonskoj županiji s 14,3 % oboljele djece, dok je najmanje oboljele djece u Međimurskoj županiji s 5,1 % (8). Trenutačno nema istraživanja prevalencije astme u općoj populaciji u Hrvatskoj, no procjenjuje se da iznosi 3 – 4 % (9).

Viša prevalencija bolesti pojavljuje se kod određenih demografskih skupina ljudi, a to su djeca u dobi do 17. godine života, žene, pripadnici crne rase, osobe miješanih rasa i osobe iz siromašnih obitelji (10).



Slika 1. Prevalencija astme u svijetu (preuzeto iz literaturnog navoda 11)

1.3. ETIOLOGIJA

Točan uzrok astme još je uvijek nepoznat, no poznati su rizični čimbenici (Tablica 1.), a to su genetika, okoliš i radno okruženje. Genetika značajno doprinosi nastanku astme, vjerojatnost nasljeđivanja bolesti je 35 – 95 % (12). Respiratorne infekcije, osobito virusne infekcije s težom kliničkom slikom u ranom djetinjstvu, povećavaju rizik od pojavnosti astme poslije u životu (13). Izloženost dimu cigareta u trudnoći i ranom djetinjstvu, povećano onečišćenje zraka, povećana izloženost alergenima na radnom mjestu i povećano izlaganje alergenima također značajno povećavaju rizik nastanka astme (1). Astma je vrsta alergijske reakcije te je uočena veća prisutnost kod ljudi sklonih drugim alergijskim reakcijama. Također, pretilost i spol smatraju se faktorom rizika. U dječjoj dobi povećana je prisutnost bolesti kod dječaka, dok je kod tinejdžera i odraslih astma učestalija kod žena (1).

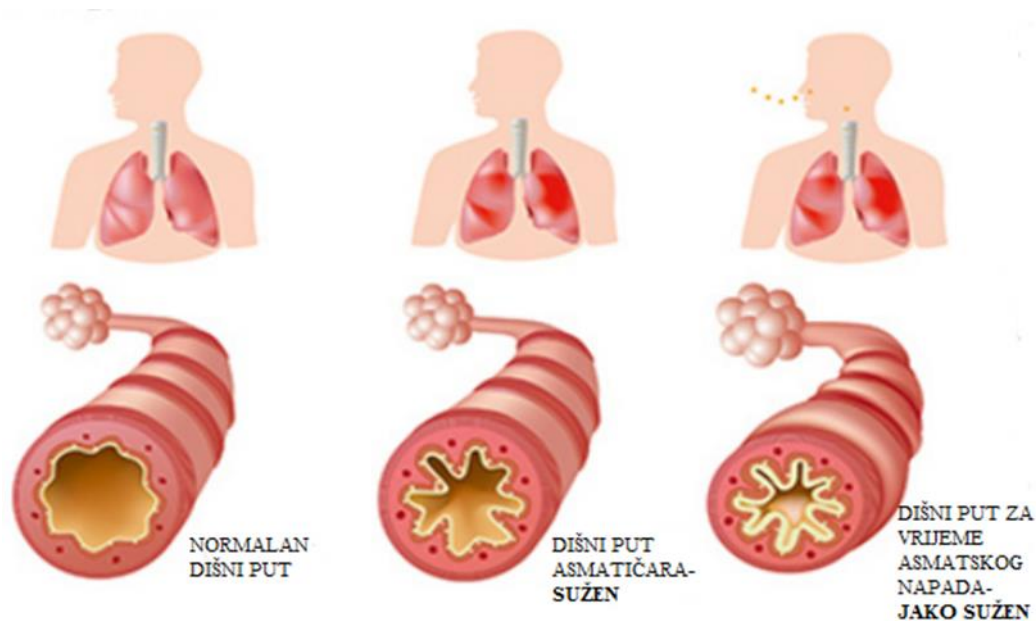
Tablica 1. Primjer rizičnih faktora nastanka astme (prilagođeno prema literaturnom navodu 14).

OKIDAČI	PRIMJER
Alergeni	pelud, plijesni, izmet grinje iz kućne prašine
Industrijske kemikalije	izocijanatne boje, aluminij, sprej za kosu, penicilini, cimetidin
Lijekovi	aspirin, ibuprofen, β -blokatori
Hrana	orašasti plodovi, riba, morski plodovi, jestive boje
Zagađivači okoliša	ispušni plinovi, dim cigarete, SO ₂
Ostali industrijski zagađivači	piljevina, zrno prašine, žižak, gnjida
Ostalo	hladan zrak, fizička aktivnost, hiperventilacija, respiratorne infekcije, emocionalno stanje, stres, klor u bazenima

1.4. PATOFIZIOLOGIJA

U upalnim procesima u astmi najznačajniju ulogu imaju mastociti, eozinofili, T-limfociti, makrofagi, neutrofilni, epitelne stanice i mišićne stanice (15). Te stanice luče medijatore koji potiču upalu, vazodilataciju, bronhokonstrikciju, fibrozu dišnih putova i hiperplaziju glatkih mišića. Kao posljedica nastanka edema, povećane sekrecije sluzi i zadebljanja dišnih putova dolazi do opstrukcije dišnih putova (Slika 2.), što je najznačajnija patofiziološka karakteristika astme. Kronična upala dovodi do remodeliranja dišnih putova, a posljedično dolazi do

ireverzibilnog slabljenja funkcije pluća. Promjene uzrokuju smanjenje promjera dišnih putova zbog čega je smanjen protok zraka i povećana reaktivnost glatkih mišića (14). Bronhalna hiperreaktivnost označava preosjetljivost bronha i značajno suženje dišnih putova kao odgovor na vanjske podražaje i smatra se jednim od osnovnih obilježja astme. Glavni je uzrok hiperreaktivnosti upala dišnih putova. Hiperreaktivnost je moguće objektivno dokazati bronhoprovokacijskim testovima te je jedan od značajnih dijagnostičkih kriterija.



Slika 2. Primjer remodeliranja bronha u astmi (prilagođeno prema literaturnom navodu 16)

Astma je podijeljena na atopijsku (alergijsku, ekstrinzičnu) i neatopijsku (intrinzičnu) ovisno o prisutnosti, odnosno odsutnosti eozinofila (17). Alergijska astma najčešće se pojavljuje kod djece, a pokretač je alergen (npr. grinje kućne prašine, pelud trava i drveća) koji uzrokuje produkciju imunoglobulin E (IgE) antitijela (14). Alergijska astma često je udružena s drugim atopijskim bolestima, naročito alergijskim rinitisom i atopijskim dermatitisom, a često je povezana i s pozitivnom obiteljskom anamnezom.

Nealergijska astma najčešće se razvija u odrasloj dobi, a uzrok su nealergijski faktori, kao što su virusne infekcije, emocionalni poremećaji, vježbanje i lijekovi (npr. astma uzrokovana acetilsalicilnom kiselinom, tzv. aspirinska astma), koji uzrokuju otpuštanje medijatora upale iz mastocita kao rezultat reakcije izazvane IgE antitijelima (14).

1.5. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTICIRANJE BOLESTI

Astma se može manifestirati različitim simptomima koji ovise o kliničkoj slici bolesnika, a najčešće se pojavljuju uporan kašalj, epizode otežanog disanja (dispneja, zaduha), piskanje i sipnja (engl. wheezing) (14). Pojedini bolesnici imaju odsutne simptome većinu vremena, tek se povremeno pojavi blaga zaduha, dok drugi većinu vremena kašlju, imaju zaduhu te teške napadaje nakon izlaganja alergenima. Astmatski napad može krenuti naglo sa simptomima kašlja, zaduhe i hripanja ili sporo s postupnim pogoršanjem simptoma. Također, astmatski napad može trajati od nekoliko minuta do nekoliko sati (18).

Postavljanje dijagnoze temelji se na anamnestičkim podacima (kašalj, zaduha, stezanje prsnog koša, piskanje i varijabilno ograničavanje izdisaja) te mjerenjem plućne funkcije (određujemo ju spirometrijom i bronhodilatacijskim testovima) (2). Kod procjene simptoma bolesti potrebno je utvrditi razlog njihova nastanka (npr. alergen, fizički napor, lijekovi), obiteljsku anamnezu i sezonsku pojavnost. Također, varijabilnost simptoma, prvenstveno noćnih te dobar odgovor na lijekove za liječenje astme upućuju na pozitivnu anamnezu astme.

1.5.1. Spirometrija

Spirometrijom se ispituje ventilacijska funkcija pluća mjerenjem brzine i volumena zraka koji se izdahne te tako dobivamo uvid u stupanj prohodnosti dišnih putova. Rezultati spirometrijskog ispitivanja pomažu u dijagnosticiranju astme, određivanju stupnja bolesti i izboru doze lijeka. Spirometrijsko ispitivanje određuje dva važna parametra, a to su forsirani

vitalni kapacitet (FVC) i forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV1). Forsirani vitalni kapacitet predstavlja maksimalnu količinu zraka koju se može izdahnuti nakon maksimalnog udaha, a forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi predstavlja maksimalnu količinu zraka koja se može izdahnuti u prvoj sekundi nakon maksimalnog udaha. Kod većine respiratornih bolesti vrijednost FEV1 je niska, pa se kod astme razmatra omjer FEV1/FVC kako bi dobili točniju procjenu podataka. Omjer FEV1/FVC kod odraslih veći je od 0,75 – 0,8, a kod djece veći je od 0,85, dok sve manje vrijednosti upućuju na ograničenje protoka zraka (2).

1.5.2. Mjerenje vršnog protoka pomoću prijenosnog mjerača

Varijabilna bronhoopstrukcija može se mjeriti i s pomoću mjerača vršnog protoka zraka (PEF, engl. peak expiratory flow). PEF omogućava samokontrolu plućne funkcije kod bolesnika s astmom. Vršni ekspiratorni protok zraka vršni je volumen zraka koji osoba izdahne u forsiranom izdahu u jedinici vremena (19). Smanjenje vrijednosti PEF-a korelira sa stupnjem bronhoopstrukcije, pa se svakodnevnim mjerenjem dobiva uvid u prohodnost dišnih putova i varijabilnost plućne funkcije.

1.5.3. Bronhodilatacijski testovi

Bronhodilatacijski testovi provode se primjenom kratkodjelujućih bronhodilatatora. Kod nas se najčešće upotrebljava salbutamol, a osim njega moguća je primjena ipratropija kod bolesnika koji imaju izražene nuspojave na salbutamol. Reverzibilna bronhoopstrukcija ukazuje na dijagnozu astme.

1.5.4. Bronhprovokacijski testovi

Bronhprovokacijskim testovima potvrđujemo hiperreaktivnost dišnih putova. Ovo se testiranje vrši metakolinom ili histaminom u slučaju da su spirometrijske vrijednosti u granicama normale, posebno kod pacijenata koji imaju povremene napade (20).

1.5.6. Eukapnijska hiperventilacija

Eukapnijska hiperventilacija alternativa je bronhprovokacijskim testovima s metakolinom. Provodi se kod astme izazvane naporom. Ovo testiranje vrši se udisanjem suhog ili hladnog zraka (20).

1.5.7. Test opterećenja

Spiroergometrija služi za procjenu pacijenata s bronhospazmom koji je uzrokovan naporom. Testiranje se provodi 6 – 10 minuta pri 85 – 90 % očekivane maksimalne srčane frekvencije i mjerenjem spirometrije nakon napora tijekom 15 – 30 minuta. Pad vrijednosti FEV1 za 15 % ili više znači pozitivan test (20).

1.5.8. Test kontrole astme

Test kontrole astme (engl. Asthma Control Test, ACT) (Slika 3.) upitnik je koji se pokazao učinkovitim metodom za otkrivanje nekontrolirane astme jednako kao i spirometrija. ACT je jednostavna metoda kontrole astme, sastoji se od pet pitanja koja pouzdano razvrstavaju bolesnike u skupine prema razini plućne funkcije i stupnju kontrole bolesti.

Pitanje 1

U posljednja 4 tjedna, koliko vas je astma ometala u obavljanju što više aktivnosti na poslu, u školi ili kod kuće?

Stalno	Skoro uvijek	Povremeno	Rijetko	Nikada
--------	--------------	-----------	---------	--------

Pitanje 2

U posljednja 4 tjedna, koliko često ste osjetili nedostatak zraka?

Više od jednom dnevno	Jednom dnevno	3 do 6 puta tjedno	Jednom ili dvaput tjedno	Niti jednom
-----------------------	---------------	--------------------	--------------------------	-------------

Pitanje 3

U posljednja 4 tjedna, koliko često su vas simptomi astme (hripanje, kašljanje, nedostatak zraka, pritisak ili bol u prsima) probudili u noći ili ujutro ranije nego obično?

4 ili više noći tjedno	Dvije do tri noći tjedno	Jednom tjedno	Jednom ili dvaput	Niti jednom
------------------------	--------------------------	---------------	-------------------	-------------

Pitanje 4

U posljednja 4 tjedna, koliko često ste kao lijek koristili inhalator brzog djelovanja ili respirator (npr. ventolin i atrovent)?

3 ili više puta dnevno	Jednom ili dvaput dnevno	2 ili 3 puta tjedno	Jednom tjedno ili manje	Niti jednom
------------------------	--------------------------	---------------------	-------------------------	-------------

Pitanje 5

Kako biste ocijenili kontrolu svoje astme u posljednja 4 tjedna?

Uopće nije kontrolirana	Slabo je kontrolirana	Donekle je kontrolirana	Dobro je kontrolirana	Potpuno je kontrolirana
-------------------------	-----------------------	-------------------------	-----------------------	-------------------------

Slika 3. Test kontrole astme (preuzeto iz literaturnog navoda 21)

1.6. KLASIFIKACIJA BOLESTI

Astma je unazad nekoliko godina klasificirana prema stupnju težine bolesti, učestalosti simptoma i plućnoj funkciji. Danas se zna da takva klasifikacija nije u potpunosti pouzdana jer je težina bolesti promjenjiva nakon uvođenja lijekova. Klasifikacija prema stupnju težine bolesti (Tablica 2.) i dalje se koristi kod novootkrivenih bolesnika kako bi se liječenje započelo ispravnim izborom lijekova prema GINA smjernicama (engl. Global Initiative for Asthma).

Tablica 2. Klasifikacija prema stupnju težine astme (preuzeto iz literaturnog navoda 18).

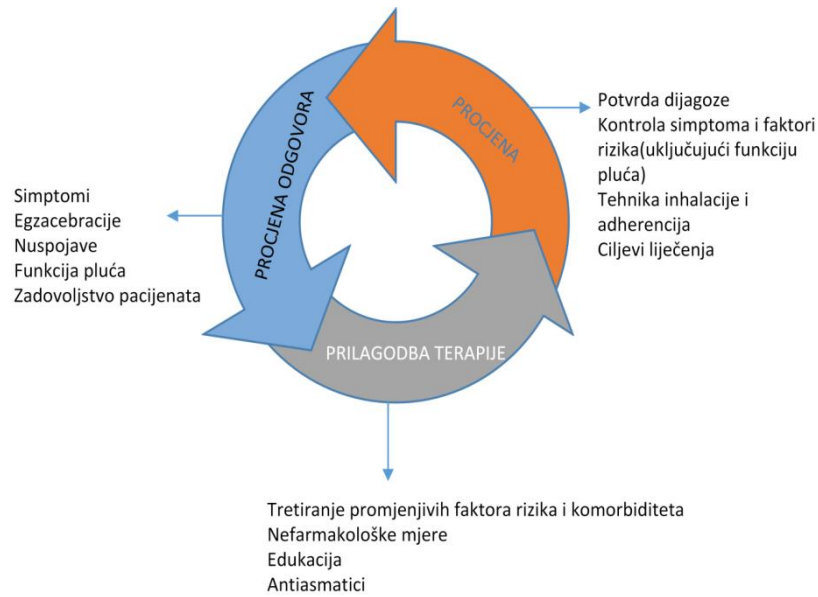
Stupanj astme	Dnevni simptomi	Noćni simptomi	Plućna funkcija
Stupanj 1 POVREMENA ASTMA	-povremeni simptomi <1 x tjedno -bez simptoma i normalna plućna funkcija između pogoršanja	-noćni simptomi ≤ 2 x mjesečno	-PEF ili FEV1 ≥80% očekivanog -varijabilnost <20%
Stupanj 2 BLAGA TRAJNA ASTMA	-simptomi ≥1 x tjedno, ali <1 x dnevno -pogoršanja mogu ometati aktivnosti i spavanje	-noćni simptomi češće od 2 x mjesečno	-PEF ili FEV1 ≥80% očekivanog -varijabilnost 20-30%
Stupanj 3 UMJERENA TRAJNA ASTMA	-dnevni simptomi -svakodnevno udisanje β2 agonista kratkog djelovanja	-noćni simptomi češći od 1 x tjedno	-PEF ili FEV1 >60%<80% -varijabilnost >30%
Stupanj 4 TEŠKA TRAJNA ASTMA	-trajni simptomi -česta pogoršanja -ograničena fizička aktivnost	-česti noćni simptomi	-PEF ili FEV1 ≤60% -varijabilnost >30%

1.7. LIJEČENJE ASTME

Kod novootkrivenih bolesnika određuje se stupanj težine bolesti i započinje liječenje prema GINA smjernicama (Slika 4.), a daljnja prilagodba liječenja provodi se ovisno o kontroli bolesti. Adekvatno liječena bolest podrazumijeva kontrolu simptoma (minimalni broj kroničnih simptoma, uključujući i noćne, minimalni broj egzacerbacija i hitnih posjeta liječniku, minimalne potrebe za simptomatskim lijekovima te minimalne nuspojave lijekova) i

kontrolu plućne funkcije (varijabilnost plućne funkcije < 20 % u odnosu na zdrave pojedince) (22).

Lijekovi u liječenju astme dijele se u dvije skupine: lijekovi za dugotrajnu kontrolu bolesti (osnovni (protuupalni) lijekovi, „kontroleri“) i lijekovi za brzo ublažavanje simptoma (simptomatski lijekovi, „reliveri“) (23). U „kontrolere“ se ubrajaju inhalacijski kortikosteroidi, antagonisti leukotrijenskih receptora, dugodjelujući β 2-agonisti, teofilin, biološki lijekovi te oralni kortikosteroidi, a u skupinu simptomatskih lijekova ubrajaju se brzodjelujući β 2-agonisti, antikolinergici, te sistemski kortikosteroidi u primjeni kod akutne egzacerbacije astme (24).



				STUPANJ 5
			STUPANJ 4	Visoka doza ICS-LABA
		STUPANJ 3	Srednja doza ICS-LABA	Procjena fenotipa- Dodatak terapije npr. tiotropij, anti- IgE, anti-IL5/5R, anti IL-4R
	STUPANJ 2	Niska doza ICS-LABA	Visoka doza ICS, uz dodatak tiotropija, ili dodatak LTRA#	Dodatak niske doze oralnih kortikosteroid a (razmatrajući nuspojave)
PREFERIRANI IZBOR „KONTROLERA“ (prevencija egzacerbacija i kontrola simptoma)	STUPANJ 1 Niska doza ICS-formoterol u slučaju potrebe*	Niska doza ICS, ili ako je potrebno niska doza ICS- formoterol*	Niska doza ICS, uz dodatak tiotropija, ili dodatak LTRA#	
Drugi izbor „kontrolera“	Niska doza ICS primjenjena uz SABA-u †	Antagonist leukotrijenskih receptora(LTRA), ili niska doza ICS primjenjena uz SABA-u†	Srednja doza ICS, ili niska doza ICS+LTRA#	
PREFERIRANI IZBOR „RELIVERA“	Niska doza ICS-formoterol*		Niska doza ICS-formoterol‡	
Drugi izbor „relivera“	Dodatak kratkodjelujućeg β2-agonista(SABA)			

* Off-label; podaci dostupni samo za budenozid-formoterol(bud-form)

† Off-label; odvojena primjena ili kombinacija ICS i SABA

‡ Niska doza ICS-form je „reliver“ za koji imaju propisan bud-form ili beklometazon(BDP)-form i „reliver“

Razmotriti dodatak sublingvalne imunoterapije na grinje krućne prašine za senzitivirane pacijente s alergijskim rinitisom i FEV1>70%

Slika 4. GINA smjernice (prilagođeno prema literaturnom navodu 2)

1.7.1. Lijekovi za dugotrajnu kontrolu bolesti- osnovni (protuupalni) lijekovi

1.7.1.1. Inhalacijski kortikosteroidi

Inhalacijski kortikosteroidi najučinkovitiji su protuupalni lijekovi kod liječenja trajne astme.

Dokazano smanjuju simptome bolesti, poboljšavaju kvalitetu života i plućnu funkciju, smanjuju hiperreaktivnost i sprječavaju remodeliranje bronha, smanjuju broj i težinu egzacerbacija i doprinose smanjenju smrtnosti. Ovi lijekovi nemaju učinak kod astmatskog napada jer nemaju bronhodilatacijsko djelovanje (2,18).

Nuspojave liječenja inhalacijskim kortikosteroidima su rijetke, a to su oralna kandidijaza, promuklost i kašalj uzrokovan iritacijom gornjih dišnih putova, no lako se izbjegavaju ispiranjem usta i ždrijela nakon primjene lijeka. Sistemske nuspojave povezane su s visokim dozama lijeka, a mogu se pojaviti hematomi, smanjena gustoća kostiju, katarakta i supresija nadbubrežne žlijezde. U Hrvatskoj su registrirani beklometazon-dipropionat, budezonid, flutikazon-propionat, mometazon i triamcinolon (2,18,24).

1.7.1.2. Antagonisti leukotrijenskih receptora

Antileukotrieni smanjuju kašalj, poboljšavaju plućnu funkciju i smanjuju upalu u dišnim putovima. Primjenjuju se kod bolesnika s blagom trajnom astmom, bolesnika s aspirinskom astmom i kod liječenja bronhokonstrikcije u naporu. Imaju manju učinkovitost nego inhalacijski kortikosteroidi. Kod nas se primjenjuje montelukast. Njegova je glavna prednost peroralna primjena, pa je olakšana primjena kod djece. Najčešća nuspojava je povećanje jetrenih enzima (2,18,24).

1.7.1.3. Dugodjelujući bronhodilatatori

Dugodjelujući β_2 -agonisti (engl. Long acting β_2 -agonist, LABA) lijekovi su koji imaju bronhodilatatorni učinak. Ne djeluju na upalu u dišnim putovima, pa se ne primjenjuju kao monoterapija u liječenju astme. Ovi se lijekovi ne primjenjuju po potrebi, već kao stalna terapija. Najčešće se primjenjuju u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidima i tada imaju

sinergistički učinak, a uvode se u terapiju kada se primjenom srednjih doza inhalacijskih kortikosteroida ne postiže potpuna kontrola simptoma. Najčešće nuspojave su tahikardija, tremor i hipokalemija. Kod nas su registrirani formoterol i salmeterol (24).

1.7.1.4. Ksantini – teofilin

Teofilin je bronhodilatator koji ima blago protuupalno djelovanje. Kao monoterapija ima slab učinak, pa se preporučuje primjena uz inhalacijske kortikosteroide. Teofilin se primjenjuje peroralno. Nuspojave se pojavljuju kod viših doza, a najčešće su gastrointestinalne tegobe (mučnina, povraćanje, kašaste stolice), srčane aritmije i epilepsija (18,24).

1.7.1.5. Oralni kortikosteroidi

Oralni kortikosteroidi uzimaju se kratkotrajno (obično pet do sedam dana) za liječenje egzacerbacija, dok je dugotrajna primjena opravdana samo kod nekih teških nekontroliranih oblika astme. Ipak, dugotrajna je primjena ograničena zbog teških sistemskih nuspojava, kao što su supresija nadbubrežne žlijezde, smanjenje gustoće kostiju i atrofija kože (2,18,24).

1.7.2. Simptomatski lijekovi

1.7.2.1. Kratkodjelujući β 2-agonisti (SABA)

Ovi lijekovi opuštaju glatke mišiće bronha, smanjuju degranulaciju mastocita i oslobađanje histamina, inhibiraju mikrokrvarenje u dišnim putovima i povećavaju mukocilijarno čišćenje. Primjenjuju se za brzo olakšanje simptoma kod egzacerbacije i za prevenciju brohnospazma izazvanog naporom. Ovi lijekovi primjenjuju se samo po potrebi. Nuspojave su tahikardija i tremor. Kod nas je registriran salbutamol, djelovanje mu je do četiri sata, primjenjuje se po potrebi, najviše osam udaha dnevno (2,18,24).

1.7.2.2. Antikolinergici

Antikolinergici opuštaju glatke mišiće bronha kompetitivnom inhibicijom muskarinskih (M3) kolinergičnih receptora. Kod nas je registriran ipratropij. Ipratropij inhibira povećanje sekrecije sluzi te može povećati mukocilijarni klirens bronhijalne sekrecije u astmi. Ima manju učinkovitost nego kratkodjelujući β_2 -agonisti, pa se primjenjuje u kombinaciji s njima ili kod pacijenata koji imaju izražene nuspojave na salbutamol. Nuspojave antikolinergika su proširene zjenice, nejasan vid i suhoća usta (2,18,24).

Prva tri stupnja liječenja astme može provoditi liječnik opće prakse. Ako nema odgovora na terapiju 3. stupnja, preporučuje se uputiti pacijenta u specijalističku ustanovu (24). Nakon uvođenja terapije potrebno je kontrolirati bolesnike svakih jedan do tri mjeseca, kod stalne terapije preporučuje se kontrolirati pacijente svakih tri do dvanaest mjeseci, osim kod trudnica, kod kojih se kontrola preporučuje svakih četiri do šest tjedana. Kontrola nakon egzacerbacije provodi se nakon jednog tjedna, a daljnje kontrole ovise o kontroli simptoma, faktorima rizika, odgovoru na terapiju i planu dogovorenom s pacijentom. Kod dobro kontrolirane bolesti može se pristupiti deescalaciji terapije (engl. step down), pri čemu se smanjuje doza lijeka, a da se pritom održava dobra kontrola simptoma te smanjuje rizik od egzacerbacija i rizik od nuspojava. Kod loše kontrolirane bolesti terapija se povećava (engl. step up), ali prije toga potrebno je potvrditi ispravnu inhalacijsku tehniku kod pacijenta, adherenciju, prisutnost rizičnih faktora (npr. pušenje) i drugih komorbiditeta (npr. alergijski rinitis) (2).

1.8. ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU ASTME

Važnu ulogu u edukaciji pacijenata imaju ljekarnici jer su oni posljednji zdravstveni djelatnici s kojima je pacijent u kontaktu prije primjene lijeka. Također, ljekarnici su najdostupniji zdravstveni djelatnici kojima se pacijenti mogu obratiti.

Ljekarnička skrb obuhvaća prepoznavanje neadekvatno liječene bolesti kod već oboljelih pacijenata, edukaciju pacijenata o lijekovima koje upotrebljavaju, mogućim nuspojavama i ispravnoj tehnici primjene inhalera. Osim na redovitim kontrolama, na koje pacijenti odlaze k svojim liječnicima, kod svakog podizanja lijeka ljekarnik provjerava kontrolu bolesti, saznaje jesu li se pojavljivali dnevni i noćni simptomi bolesti unatoč terapiji. Također, ljekarnik provjerava ispravnost primjene inhalera koja je jedan od čestih razloga izostanka učinka, najčešće zbog loše tehnike, nemogućnosti koordinacije udisaja i izdisaja te pravovremenog pritiska inhalera. Velik su problem i osobe koje ne mogu same primjenjivati terapiju, djeca i starije osobe. Kod njih je koordinacija udaha i pritiska otežana, pa je potrebno uključiti i članove obitelji u edukaciju.

Važno je pacijente upoznati s načinom samokontrole astme svakodnevnim mjerenjem vršnog protoka zraka jer u praksi primjećujemo da je mjerenje PEF-om u svakodnevnom životu rijetko, a koristan je način praćenja odgovora na terapiju. Osim tog mjerenja jednostavan je način kontrole astme i upotreba testa kontrole astme kroz pet pitanja.

Brojne studije pokazuju korist konzultacija pacijenata i ljekarnika pri čemu dolazi do poboljšanja kontrole bolesti i inhalacijske tehnike.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je analizirati definiciju teške astme, prikazati razdiobu prema fenotipovima te prikazati mogućnosti liječenja pojedinih fenotipova. Posebna pozornost posvetit će se novim terapijskim mogućnostima liječenja „Th2-high” fenotipa teške astme. Biološka terapija u kliničkoj praksi dostupna je desetak godina, a kao i kod svake nove terapije postoji pitanje trajanja liječenja, sigurnosti dugotrajne primjene i pronalaska odgovarajućih biomarkera za praćenje učinka terapije. Stoga će se u ovom radu prikazati pregled dosadašnjih znanstvenih istraživanja bioloških lijekova u liječenju teške astme u pogledu njihove učinkovitosti i sigurnosti.

3.MATERIJALI I METODE

U izradi ovog rada proveden je temeljit pregled odgovarajuće stručne literature iz područja pulmologije s naglaskom na tešku astmu, fenotipove teške astme i liječenje biološkim lijekovima. Literatura je pretraživana u akreditiranim bazama podataka PubMed, ScienceDirect i Cochrane Library prema ključnim riječima: teška astma, fenotipovi astme, teška alergijska astma, teška eozinofilna astma, inhalacijski kortikosteroidi, biološka terapija u liječenju astme, omalizumab, reslizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab. Kao izvor podataka upotrijebljene su baza sažetaka opisa svojstava lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europske agencije za lijekove (EMA), smjernice Globalne inicijative za astmu (GINA) i Smjernice Hrvatskog pulmološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje astme u odraslih.

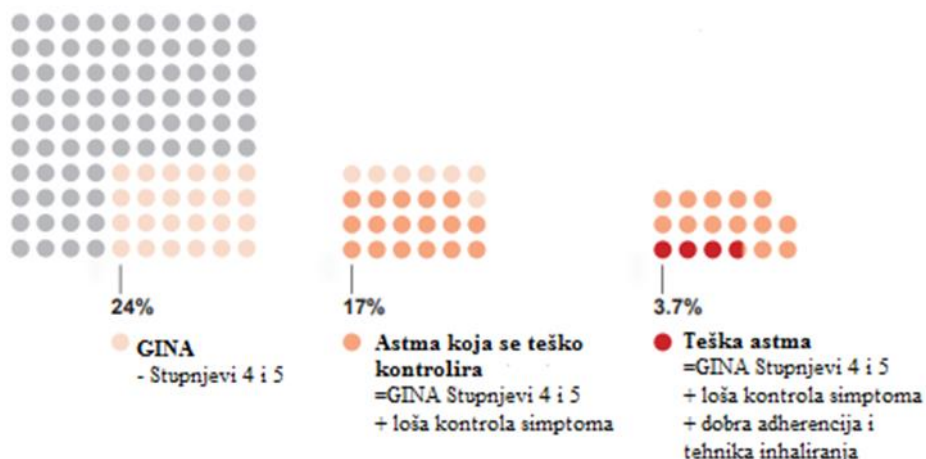
4.RASPRAVA

4.1. TEŠKA ASTMA

Od 3 % do 5 % populacije koja boluje od astme ima tešku astmu (25). Teška astma podskupina je astme koja se teško kontrolira (engl. difficult-to-treat asthma) (Slika 5.), a tu ubrajamo skupinu pacijenata kod kojih je bolest loše kontrolirana unatoč terapiji prema GINA smjernicama (stupanj 4 i 5) (26). Astma je najčešće loše kontrolirana zbog neispravne inhalacijske tehnike, loše suradljivosti, pušenja, prisutnosti komorbiditeta ili zbog neispravne dijagnoze (26). Teška astma ostaje nekontrolirana unatoč dobroj suradljivosti, primjerenom inhaleru, ispravnoj tehnici inhaliranja i ispravnoj terapiji prema GINA smjernicama za stupnjeve 4 i 5 (27).

Odrednice loše kontrolirane astme prema Radnoj skupini Europskog respiratornog društva (ERS) / Američkog torakalnog društva (ATS) su sljedeće:

- trajno prisutni simptomi (zbroj testa kontrole astme < 20, engl. Asthma Control Test, ACT)
- dvije egzacerbacije u posljednjih 12 mjeseci koje su zahtijevale primjenu sustavnih kortikosteroida
- teška egzacerbacija koja je zahtijevala liječenje u jedinici intenzivne njege
- trajna bronhoopstrukcija (spirometrijski nalaz FEV1 < 80 %) (27).



Slika 5. Udio pacijenata s teškom astmom u ukupnoj populaciji pacijenata s astmom i pacijenata s loše kontroliranom astmom, prema nizozemskom istraživanju (prilagođeno prema literaturnom navodu 26)

Nema točnih podataka o učestalosti teške astme u Hrvatskoj, no u procjeni može poslužiti nizozemsko istraživanje u kojem je na 500 000 stanovnika (383 000 odraslih) utvrđeno da njih 17,4 % ima loše kontroliranu astmu. Kriterije za tešku astmu zadovoljilo je 20,5 % populacije s loše kontroliranom astmom tj. 3,6 % ukupne populacije (28). Imajući u vidu da je učestalost astme u Hrvatskoj slična nizozemskom istraživanju (3,7 %) govorimo o 3350 bolesnika s teškom astmom, no vjeruje se da je taj broj znatno manji (25).

4.2. FENOTIPOVI TEŠKE ASTME

Fenotip predstavlja vidljive karakteristike organizma nastale međudjelovanjem genetskih i okolišnih utjecaja. Fenotip teške astme temelji se na genetici, histološkim karakteristikama dišnih putova i plućne funkcije, komorbiditetima i okolišnim čimbenicima.

U Programu izučavanja teške astme (engl. Severe Asthma Research Program, SARP) (29) prvi je puta zbog velike heterogenosti ove bolesti sugerirana klasifikacija prema fenotipovima kod

teške astme. Fenotipizaciju je potrebno provesti u svih bolesnika koji nemaju očekivani terapijski odgovor uz lijekove koje GINA smjernice preporučuju za stupnjeve 4 i 5 (25). Podjela na fenotipove temelji se na kliničkim i imunološkim karakteristikama astme. Nedavno je uvedena i definicija endotipa, a on obuhvaća nekoliko fenotipova i može se nazvati fenotipski klaster (30). Takav pristup omogućuje svrstavanje pacijenata u podskupine sa sličnim kliničkim obilježjima, što u konačnici omogućava individualizirani pristup liječenju.

Iako je područje fenotipizacije daleko od općenito prihvaćenog konsenzusa neki općeprihvaćeni tipovi teške astme na temelju kliničkih obilježja su sljedeći:

- teška alergijska astma
 - teška eozinofilna astma
 - nealergijska astma kasnog nastanka
 - teška astma s ireverzibilnom bronhopneumonijom
 - teška neutrofilna astma (25).
-
- **TEŠKA ALERGIJSKA ASTMA.** Ovaj oblik astme najčešće se pojavljuje u djetinjstvu i često je povezan s drugim alergijskim manifestacijama. No može se pojaviti i u starijoj dobi, pa govorimo o alergijskoj astmi kasnog početka tj. Th2-LOA (engl. T helper 2, Late-onset asthma) (25). Tipični biomarkeri su pozitivan kožni alergološki test (engl. skin prick test), visoka razina IgE protutijela, povećan broj eozinofila u krvi i iskašljaju, povišena koncentracija dušikovog oksida u izdahnutom zraku (FeNO, engl. fraction of exhaled nitric oxide) i prisutnost periositina (biomarker astme, koji se stvara u epitelnim stanicama bronha na stimulaciju interleukina 13, IL-13 i IL-4) (31).
 - **TEŠKA EOZINOFILNA ASTMA.** Bolest počinje nakon 30. godine života, bez pridruženih atopijskih manifestacija. Karakteristični biomarkeri su povećan broj eozinofila u krvi,

tkivu i iskašljaju ($\geq 3\%$ eozinofila) (32), visok FeNO (obično > 50 ppb) i povišena razina interleukina 5 (33). Taj je tip astme karakteriziran progresivnim tijekom bolesti i trajnim simptomima koji se pogoršavaju tijekom čestih akutnih egzacerbacija. Kod eozinofilne astme pacijenti imaju dobar odgovor na terapiju oralnim kortikosteroidima i antieozinofilnim lijekovima (25).

- NEALERGIJSKA ASTMA KASNOG NASTANKA. Simptomi se pojavljuju kod odraslih osoba, a učestalije u ženskoj populaciji i kod pretilih osoba. Th2 interleukini nisu povišeni, pa se i naziva i ne-Th2-LOA. Bolest se brzo razvija, često uz jake simptome koji se ne smanjuju ni uz primjenu kortikosteroida (25).
- TEŠKA ASTMA S IREVERZIBILNOM BRONHOOPSTRUKCIJOM. Ovaj fenotip astme karakterizira preklapanje astme i KOPB-a. Najčešće je pronađen kod bolesnika koji su pušači i koji su u djetinjstvu ili adolescenciji liječili astmu. Ovaj je fenotip progresivan uz česte egzacerbacije i smanjenje plućne funkcije uz vidljiv nalaz ireverzibilne bronhoopstrukcije (25).
- TEŠKA NEUTROFILNA ASTMA. Bolest se pojavljuje kod pušača i kod osoba koje su dugotrajno bile izložene zagađenom zraku (25). Ovaj fenotip često je povezan s kardiovaskularnim bolestima. U dišnim putovima ovih bolesnika vidljiva je neutrofilna upala, te dolazi do slabljenja plućne funkcije. Karakteristična je upala s povišenim IL-8, IL-6 i C-reaktivnim proteinom (CRP) (34).

Osim prethodno navedenih općeprihvaćenih fenotipova, podjela bolesnika na fenotipove može se napraviti temeljem broja upalnih stanica i predominacijom vrste stanica (eozinofili ili neutrofilni) u dišnim putovima. U podjeli na četiri fenotipa uzimaju se u obzir sljedeći parametri: analiza iskašljaja, bronhoalveolarna lavaža, biopsija bronha i/ili nalazi eozinofilije

u krvi (36). Prema broju upalnih stanica u sputumu teška se astma dijeli na sljedeće fenotipove:

- **EOZINOFILNA ASTMA.** Ovaj fenotip astme posredovan je nealergijskom eozinofilnom upalnom reakcijom (25). Prisutnost više od 3 % eozinofila u iskašljaju ukazuje na eozinofilnu astmu koja je dominantni fenotip astme s više od 50 % populacije astmatičara (35). Ovaj fenotip astme češće se viđa u bolesnika s astmom potaknutom lijekovima i bolesnika s nižim indeksom tjelesne mase (36). Eozinofilnu astmu karakterizira pojava u kasnijoj životnoj dobi, progresivan tijek uz trajne simptome i česte egzacerbacije. Uz ovaj oblik astme vežu se i komorbiditeti poput kroničnog rinosinusitisa i nosnih polipa. Bolesnici dobro reagiraju na terapiju oralnim kortikosteroidima i eozinofilnim lijekovima (25).
- **NEUTROFILNA ASTMA.** Ovaj fenotip karakterizira kasni početak bolesti. Mehanizam nastanka astme posredovane neutrofilima nije u potpunosti razjašnjen. Pretpostavlja se da neki vanjski čimbenici, kao što su izlaganje duhanskom dimu, profesionalnim alergenima, kao i učestale virusne infekcije, imaju ulogu u nastanku tog upalnog fenotipa (36).
- **MIJEŠANA ASTMA.** Kod ovog fenotipa dokazana je prisutnost eozinofila i neutrofila. Istovremena prisutnost eozinofila i neutrofila povezana je s najnižom plućnom funkcijom, najlošijom kontrolom astme i teškim simptomima (37).
- **PAUCIGRANULOCITNA ASTMA (PGA).** Kod ovog fenotipa razine eozinofila i neutrofila niske su, tj. odsutan je upalni proces, pa je protuupalna terapija neučinkovita. Ovo je najčešći fenotip kod bolesnika s dobro kontroliranom

astmom. U ovom tipu prevladavaju strukturne promjene unutar dišnih putova, kao što je hipertrofija glatkih mišićnih tkiva koja se odvija neovisno od upale (38).

Također, danas se ističe korist razvrstavanja bolesnika s teškom astmom u dva osnovna fenotipa na temelju ekspresije citokina (39). Astma sa snažnim obilježjima Th2-upale naziva se „Th2-high” astma, dok se astma s blagim obilježjima naziva „Th2-low” astma.

- Fenotip „Th2-high” karakteriziran je snažnom Th2-upalom posredovanom citokinima IL-4, IL-5 i IL-13. Ovaj subfenotip karakterizira bronhalna hiperreaktivnost, povišena razina IgE-a, eozinofilija periferne krvi i dišnih putova, subepitelna fibroza i ekspresija gena za mucin u bronhima (39). U fenotip „Th2-high” ubrajamo bolesnike s atopijskom (alergijskom) astmom te eozinofilnom (nealergijskom) astmom.
- Kod fenotipa „Th2-low” Th2-upala značajno je slabija i nedovoljna da pokrene ekspresiju gena te pojača upalu. U fenotipovima astme „Th2-high” i „Th2-low” razlikuje se ekspresija kemokina za CCL26 (eotaksin 3), koji je snažan kemotaktički faktor za eozinofile (40). Th2-upala posredovana je citokinima IL-4 i IL-13 te kemokinom CCL26 (39). Citokin IL-17 dokazan je kod miševa, pa postoji mogućnost da je on pokazatelj ovog subfenotipa (41). Fenotip „Th2-low” odgovara neutrofilnoj ili paucigranulocitnoj astmi.
- Kod 50 % bolesnika nema obilježja Th2-upale (engl. non Th2), što znači da bolesnici imaju manju bronhalnu hiperreaktivnost i opstrukciju, no ispunjavaju kriterije za dijagnozu astme (42). Kod većine bolesnika s ovim subfenotipom

astma se pojavila u odrasloj dobi bez alergijskih manifestacija u djetinjstvu.

Patofiziološki mehanizmi još uvijek nisu dovoljno proučeni.

4.3. DIJAGNOZA TEŠKE ASTME

Radna skupina ERS/ATS za klasifikaciju teške astme kod djece i odraslih preporučila je sljedeće smjernice:

1. Potvrđivanje dijagnoze teške astme
2. Procjena dodatnih čimbenika i komorbiditeta
3. Određivanje fenotipa s ciljem optimizacije terapije (27)

1. POTVRĐIVANJE DIJAGNOZE TEŠKE ASTME

Pogrešna dijagnoza nekontrolirane astme zabilježena je čak u 12 – 30 % slučajeva. Stoga je kod postavljanja dijagnoze potrebno utvrditi glavne simptome bolesti (kašalj, otežano disanje, pritisak i stezanje u prsima, piskanje), njihovu pojavu nakon izlaganja alergenima i varijabilnost tijekom godišnjih doba. Osim fizikalnog pregleda bolesnika vrlo su važni testovi plućne funkcije, a provode se ispitivanje plućnog kapaciteta, bronhoprovokacijski testovi, kao što su test s metakolinom ili test tjelesnog napora, te spirometrija. Postavljanje dijagnoze teške astme u ranoj životnoj dobi velik je izazov kliničarima jer tada je iznimno teško ispitati plućnu funkciju objektivnim metodama (27).

2. PROCJENA DODATNIH ČIMBENIKA I KOMORBIDITETA

Nepridržavanje terapije treba se razmotriti kao jedan od važnih čimbenika prije postavljanja kliničke slike teške astme, jer dostupni podaci ukazuju da je 32 – 56 %

bolesnika neadherentno (27). Razlozi loše adherencije mogu biti neispravna inhalacijska tehnika, loša suradljivost i prisutnost neliječenih komorbiditeta koji mogu utjecati na kliničku sliku astme.

Komorbiditeti s kojima je teška astma često udružena kompliciraju bolest i terapiju. Mogući komorbiditeti su alergijski rinitis, rinosinuitis, nosni polipi, GERB i pretilost (27).

3. ODREĐIVANJE FENOTIPA S CILJEM OPTIMIZACIJE TERAPIJE

Teška je astma heterogena bolest, podijeljena je na fenotipove koji su prihvaćeni radi svrstavanja bolesnika u skupine i lakšeg pronalaska ciljane terapije, ali još uvijek nisu široko prihvaćeni. Eozinofilna upala, alergijski Th2-procesi i pretilost identificirani su kao karakteristike ili fenotipovi koji mogu biti korisni pri razmatranju nespecifične (kortikosteroidne) i specifične (ciljane) terapije (npr. anti-IgE, anti-IL5 i anti-IL13 antitijela) (27).

Karakteristike koje upućuju na određeni fenotip su dob u kojoj se pojavila astma, indeks tjelesne mase, razina eozinofila u sputumu, procjena atopije (kožni testovi) i Th2-biomarkeri: FeNO, periositin, razina eozinofila u krvi te ukupni i specifični serumski IgE (27).

4.4. LIJEČENJE TEŠKE ASTME

U liječenju teške astme primjenjuju se lijekovi navedeni u GINA smjernicama za stupnjeve 4 i 5. Temelj ovog oblika liječenja su inhalacijski kortikosteroidi (ICS) u kombinaciji s dugodjelujućim β 2-agonistima (LABA). Ako uz visoke doze navedenih lijekova bolest još uvijek nije kontrolirana smjernice preporučuju uvođenje tiotropija, dugodjelujućeg muskarinskog antagonista (LAMA) (26). Također postoji mogućnost uvođenja teofilina i antagonista leukotrijenskih receptora iako kod teške astme nema pouzdanih dokaza o

njihovoj učinkovitosti (25). U slučaju izostanka adekvatnog učinka ove terapije provodi se postupak fenotipizacije. On uključuje alergološku obradu, detaljnu funkcijsku obradu uključujući FeNO (frakcija izdahnutog NO-a), CT paranazalnih sinusa, određivanje IgE protutijela i citološki pregled iskašljaja (43).

Takav pristup omogućava racionalnu primjenu specifičnih oblika liječenja: bioloških lijekova (anti-IgE, anti-IL-5 i anti-IL-4), makrolidnih antibiotika te nefarmakološke mjere poput bronhijalne termoplastike (metoda koja se provodi bronhoskopski primjenom radiofrekvencijske energije koja smanjuje masu glatkih mišića bronha i time bronhokonstrikciju) ili kolinergičke denervacije (25).

4.4.1. Biološki lijekovi

Primjena bioloških lijekova u liječenju astme započela je primjenom omalizumaba, anti-IgE protutijela. Omalizumab se primjenjuje u liječenju teške alergijske astme. Danas su dostupni i antieozinofilni lijekovi mepolizumab, reslizumab, benralizumab i dupilumab. Oni se primjenjuju za liječenje alergijske i teške eozinofilne astme. Mepolizumab i reslizumab monoklonska su protutijela usmjerena protiv IL-5, benralizumab je usmjeren protiv alfa-podjedinice receptora za IL-5 dok je dupilumab usmjeren protiv IL-4.

4.4.1.1. Omalizumab

Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA) 2003. godine odobrila je omalizumab za liječenje umjerene do teške alergijske astme kod bolesnika u kojih se kombinacijom ICS-a i LABA-e ne postigne optimalan terapijski učinak (44). Europska agencija za lijekove (engl. European Medicines Agency, EMA) 2009. je godine odobrila omalizumab za pacijente od šeste godine života za liječenje teške alergijske astme. Omalizumab je odobren za pacijente koji su imali pozitivan kožni test ili in vitro reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen, dnevne i noćne simptome uz buđenje, učestale

egzacerbacije bolesti unatoč visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujuće beta2-agoniste. Od 12. godine života odobren je i kod smanjene plućne funkcije (FEV < 80 %) uz ostale navedene kriterije (45). Omalizumab je 2014. odobren za liječenje kronične urtikarije kod koje nema odgovora na H1-antihistaminike (46).

Početna doza i učestalost doziranja omalizumaba uvjetovana je vrijednostima IgE-a izmjerenim prije početka liječenja i tjelesnom težinom bolesnika. Prije primjene prve doze bolesnicima se određuje ukupna razina IgE-a u serumu i na temelju toga određuje doza lijeka koja može iznositi 75 – 600 mg omalizumaba u jednoj do četiri injekcije. Maksimalna preporučena doza je 600 mg svaka dva tjedna (45).

Omalizumab je humano rekombinantno anti-IgE monoklonsko protutijelo. Veže se na IgE i sprječava vezanje IgE-a na FcεRI (receptor IgE-a visokog afiniteta), pri čemu smanjuje količinu slobodnog IgE-a koji sudjeluje u pokretanju alergijske kaskade (45).

Kod astmatičara koji ne reagiraju na terapiju kortikosteroidima, a imaju povišenu razinu eozinofila, omalizumab je dobar izbor liječenja jer smanjuje broj eozinofila. Proapoptički učinak omalizumaba doprinosi smanjenju broja eozinofila (47).

U randomiziranoj, prospektivnoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji EXTRA na 850 bolesnika proučavan je utjecaj triju biomarkera astme s obilježjima Th2-upale: FeNO, razina eozinofila u krvi i razina periositina u serumu. Kod pacijenata s visokim razinama navedenih biomarkera pokazano je značajno smanjenje broja egzacerbacija u odnosu na skupinu s niskim razinama biomarkera, što sugerira da pacijenti mogu imati značajnu korist od primjene omalizumaba (48). Studija XPORT pokazala je da prestanak primjene omalizumaba dovodi do porasta slobodnog IgE-a. Autori su sugerirali dugotrajnu primjenu omalizumaba zbog povoljne kontrole simptoma i smanjenja rizika egzacerbacija (49).

Niže razine ukupnog IgE-a bile su potencijalno povezane s lošijim odgovorom na omalizumab. U studiji INNOVATE istraživali su povoljan učinak liječenja omalizumabom bez obzira na vrijednosti IgE-a. Studija sugerira korist primjene omalizumaba bez obzira na vrijednost IgE-a, no nisu jasno dokazane navedene teze (50).

U dvostruko slijepoj randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji PROSE ispitivana je primjena omalizumaba kod djece četiri do šest tjedana prije početka školske godine i tijekom narednih četiriju mjeseci. U studiji je prikazan je povoljan učinak primjene omalizumaba kod djece s alergijskom astmom jer je smanjen rizik od infekcije rinovirusom, kao i trajanje infekcije u slučaju da se ona pojavi, a smanjen je i rizik od egzacerbacija. U studiji je prikazana značajna uloga omalizumaba jer smanjuje cirkulirajući IgE i posljedično smanjuje vezanje IgE-a na mastocite i bazofile te smanjuje alergijsku reakciju i Th2-upalu (51).

U opservacijskoj, prospektivnoj studiji 2015. godine ispitivan je registar trudnoće (EXPECT). Na 250 žena s teškom astmom koje su primile jednu dozu ili više doza omalizumaba osam tjedana prije začeća ili tijekom trudnoće nije uočena veća učestalost malformacija ploda u odnosu na ostale trudnice s tom bolesti. Zbog malog broja uzoraka u ispitivanju postoji potreba dodatnih istraživanja kako bi se podaci mogli lakše tumačiti (52).

U studiji PROSPERO (engl. The Prospective Observational Study to Evaluate Predictors of Clinical Effectiveness in Response to Omalizumab) kod bolesnika starijih od 12 godina s alergijskom astmom na terapiji omalizumabom promatrala se sigurnost, učinkovitost liječenja, kliničke karakteristike i biomarkeri koji mogu predvidjeti odgovor na lijek. Promatrani su povišena razlika eozinofila u krvi i iskašljaju, FeNO, periositin i razina IgE-a. U studiji je dokazano kliničko poboljšanje stanja astme kroz smanjenje broja egzacerbacija, smanjenje hospitalizacija i poboljšanje testa astme ACT dok su biomarkeri bili prolazno

povezani s rezultatima testa ACT i plućne funkcije. Biomarkeri se za sada ne mogu koristiti kao jasni pokazatelji stanja astme (53).

Nedavne studije pokazale su da omalizumab može imati važnu ulogu i u liječenju ostalih bolesti posredovanih IgE-om, uključujući alergijski rinitis, atopijski dermatitis, urtikariju i angioedem, nazalnu polipozu i okularne alergije, kao i kod kronične autoimune urtikarije posredovane IgE-om rezistentne na antihistaminike. Omalizumab ima dobar sigurnosni profil i podnošljivost, no treba biti na oprezu jer su opisani slučajevi anafilaksije i povezanosti s Churg-Strausovim sindromom.

4.4.1.2. Mepolizumab

Mepolizumab je drugo monoklonsko protutijelo koje je FDA odobrio 2015. godine za liječenje teške astme. Mepolizumab je IL-5 antagonist i prvo monoklonsko protutijelo dizajnirano za liječenje teške eozinofilne astme. Mepolizumab se veže za cirkulirajući IL-5 te sprječava interakciju s receptorima za IL-5 na eozinofilima, njihovu proliferaciju i djelovanje (54).

Mepolizumab je indiciran za liječenje teške refraktorne eozinofilne astme od šeste godine života. Preporučena doza od šeste do jedanaeste godine iznosi 40 mg mepolizumaba supkutano jednom u četiri tjedna, dok je za djecu od 12. godine i odrasle preporučena doza 100 mg jednom u četiri tjedna (55).

Tri su najvažnija ispitivanja primjene mepolizumaba u liječenju astme studije DREAM, MENSA i SIRIUS. U najvećoj studiji, DREAM, na 462 pacijenta s teškom eozinofilnom astmom primijenjena je doza od 75, 250 ili 750 mg mepolizumaba svaka četiri tjedna, a pacijenti su sveukupno dobili 13 doza lijeka. U studiji je dokazano smanjenje eozinofila u krvi i iskašljaju te smanjenje broja egzacerbacija (56).

U drugoj velikoj studiji, MENSA, na 385 pacijenata korištena je doza 75 mg i.v. ili 100 mg s.c. mepolizumaba kroz 32 tjedna u razmacima od četiri tjedna. Dokazani su isti učinci, smanjenje eozinofila u krvi i iskašljaju te smanjenje broja egzacerbacija, uz poboljšanje vrijednosti FEV1 (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi) i poboljšanje rezultata testa ACT (57).

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji SIRIUS na 135 bolesnika s eozinofilnom astmom ispitivala se mogućnost smanjenja doze kod primjene oralnih kortikosteroida zbog učestalih i značajnih nuspojava. Jedna skupina pacijenta dobivala je mepolizumab (100 mg svaka četiri tjedna kroz 20 tjedana ukupno) a druga placebo. U studiji je prikazan značajan učinak mepolizumaba na smanjenje doze primijenjenih oralnih kortikosteroida, smanjenje broja egzacerbacija i poboljšanu kontrolu astme (58).

Studija COSMO uključivala je pacijente koji su primali mepolizumab ili placebo u studijama MENSA i SIRIUS, ali je promatrana produžena primjena na 52 tjedna. Primarni cilj studije bio je ispitati sigurnost kod dugotrajne upotrebe mepolizumaba. Dobiveni podaci pokazuju prihvatljiv sigurnosni profil i učinak kod dugotrajne primjene mepolizumaba kod eozinofilne astme (59). Studija COSMEX nastavlja se na studiju COSMO i primjena mepolizumaba nastavila se 172 tjedna u dozi od 100 mg svaka četiri tjedna. Cilj ove studije bio je ispitati učestalost nuspojava i broj godišnjih egzacerbacija, a promatrani su i ekspiratorni volumen pluća u prvoj sekundi, rezultati testa ACT i dnevna primjena oralnih kortikosteroida. Studija ukazuje na dobru podnošljivost mepolizumaba kod dugotrajne primjene uz održive kliničke ishode (60).

Postoji potreba proučavanja kliničkih biomarkera koji bi prikazali stanje astme tijekom liječenja mepolizumabom jer sada se može pratiti smanjenje broja egzacerbacija i rezultati testa ACT.

4.4.1.3. Reslizumab

Reslizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo usmjereno protiv IL-5, FDA ga je odobrio 2016. godine za liječenje teške eozinofilne astme. Reslizumab se veže za IL-5 i ometa vezanje IL-5 za njegove receptore na površini stanice. IL-5 je ključni citokin odgovoran za diferencijaciju, sazrijevanje, regrutiranje i aktivaciju ljudskih eozinofila. Reslizumab se veže za ljudski IL-5 blokirajući njegovu biološku funkciju. Kao posljedica smanjeni su preživljenje i aktivnost eozinofila (61).

Reslizumab se primjenjuje intravenski u dozi 3 mg/kg tjelesne težine svaka četiri tjedna (61). U ispitivanju Castro i sur. radili su studiju kod bolesnika koji su imali eozinofiliju $> 400/\text{mm}^3$ i jednu egzacerbaciju ili više njih u protekloj godini. Bolesnici su dobivali lijek ili placebo u dozi 3 mg/kg svaka četiri tjedna kroz godinu dana. Dobiveni rezultati prikazuju značaj primjene reslizumaba jer poboljšava kontrolu bolesti, smanjuje broj egzacerbacija, poboljšava kvalitetu života mjerenu testom ACQ kao i plućnu funkciju (62).

Biomarkeri koji se prate kod liječenja bolesnika s reslizumabom karakteristični su markeri Th2-upale: razina eozinofila u krvi, smanjenje broja egzacerbacija i rezultati testa ACT (63).

4.4.1.4. Benralizumab

FDA je 2017. godine odobrio primjenu benralizumaba za liječenje teške eozinofilne astme koja nije dovoljno dobro kontrolirana unatoč liječenju visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih β -agonista. Benralizumab postiže antieozinofilni učinak na drugačiji način, blokira alfa-podjedinicu receptora za IL-5 (IL-5R α), blokadom receptora za IL-

5 uzrokuje citotoksičnost posredovanu protutijelom (engl. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) vežući prirodne ubilačke stanice (engl. natural killer, NK) na receptor za IL-4 na eozinofilu. Zbog toga je deplecija eozinofila kod primjene benralizumaba značajno veća nego uz mepolizumab i reslizumab (25).

Preporučena je doza benralizumaba 30 mg primijenjena supkutanom injekcijom svaka četiri tjedna za prve tri doze, a zatim svakih osam tjedana za svaku sljedeću dozu (64).

U dvije velike studije faze 3 kliničkih ispitivanja benralizumaba, SIROCCO i CALIMA, proučavala se učinkovitost benralizumaba kod bolesnika od 12 do 75 godina s teškom eozinofilnom astmom koja nije kontrolirana unatoč primjeni visokih doza oralnih kortikosteroida i dugodjelujućih β -agonista. Benralizumab su primjenjivali u dozi 30 mg svaka četiri tjedna prve tri doze, a zatim svakih osam tjedana. Bolesnici su promatrani u skupini ≥ 300 eozinofila/ μL i skupini < 300 eozinofila/ μL . Ispitivanja su kao primarni cilj pokazala značajno smanjenje broja godišnjih egzacerbacija kod bolesnika s ≥ 300 eozinofila/ μL u SIROCCO ispitivanju, za 45 % i 51 % (65), dok je u ispitivanju CALIMA smanjenje bilo za 36 % i 28 % (66). Ispitivanja su pokazala i značajno poboljšanje vrijednosti FEV1 prije primjene bronhodilatatora kod skupine ≥ 300 eozinofila/ μL .

Kod primjene benralizumaba promatrani su sljedeći biomarkeri: razina eozinofila, IL-5, eozinofilno derivirani neurotoksin (EDN), eozinofilno kationski protein (ECP), eotaksin (CCL11), eotaksin 2 (CCL24), tumor nekrotizirajući faktor (TNF), interferon- γ . Iako je prikazana korelacija pojedinih biomarkera tijekom primjene lijeka još uvijek treba dokazati klinički značaj tih biomarkera (67).

4.4.1.5. Dupilumab

FDA je 2018. godine odobrio primjenu dupilumaba kao dodatak terapiji održavanja liječenja teške astme s upalom, koju karakteriziraju povišena razina eozinofila u krvi i/ili povišena frakcija izdahnutog dušikova oksida. Dupilumab je indiciran i kod liječenja atopijskog dermatitisa i dodatak terapiji intranazalnim kortikosteroidima za liječenje teškog kroničnog rinosinitisa s nazalnom polipozom. Bolesnici s teškom astmom koji uzimaju oralne kortikosteroide ili boluju i od atopijskog dermatitisa primjenjuju početnu dozu od 600 mg, nakon čega se primjenjuje doza od 300 mg svaki drugi tjedan supkutano. Kod ostalih bolesnika početna je doza 400 mg, a svaki drugi tjedan primjenjuje se doza od 200 mg (68).

Dupilumab je rekombinantno humano IL-4 monoklonsko protutijelo, inhibira signalizaciju putem IL-4 i IL-13. IL-4 i IL-13 glavni su pokretači Th2-upale kod bolesti kao što su atopijski dermatitis, astma i kronični rinosinitis s nazalnom polipozom. Dupilumab blokira put IL-4/IL-13 i tako smanjuje razine brojnih posrednika upale tipa 2 (69).

Dupilumab je ispitivan kroz tri randomizirane, dvostruko slijepe, placebom kontrolirane, multicentrične studije s paralelnim skupinama (DRI12544, QUEST i VENTURE). Studija DRI12544 obuhvatila je 776 bolesnika starijih od 18 godina. Kroz 24 tjedna dupilumab se ocjenjivao u odnosu na placebo skupinu koja je primala inhalacijski kortikosteroid i LABA-u. Studija QUEST obuhvatila je 1902 bolesnika starijih od 12 godina kroz 52 tjedna. Uspoređivali su se bolesnici koji su primali dupilumab s paralelnom skupinom koja je primala umjerenu do visoku dozu ICS-a i još jedan lijek za terapiju održavanja (65). U studiji VENTURE kroz 24 tjedna promatralo se smanjivanje doze oralnih kortikosteroida kod 210 bolesnika koji su uz ICS i terapiju održavanja svakodnevno uzimali oralne kortikosteroide. Svaka se četiri tjedna smanjivala doza oralnih kortikosteroida uz uvjet da astma ostane kontrolirana. Tijekom navedenih ispitivanja došlo je do izraženog smanjenja razine FeNO-a i IgE-a (68).

U studiji Liberty Asthma QUEST proučavana je učinkovitost i sigurnost primjene dupilumaba. Za praćenje uspješnosti liječenja praćeni su sljedeći biomarkeri: FeNO, broj eozinofila u krvi, periositin, eotaksin-3, IgE, ECP i TARC (timus i aktivacijski regulirani kemokin) te broj egzacerbacija, FEV1, test ACQ (69).

5. ZAKLJUČCI

Teška astma podskupina je astme koja se teško kontrolira unatoč dobroj suradljivosti, primjerenom inhalatoru, ispravnoj tehnici inhaliranja i ispravnoj terapiji prema GINA smjernicama za stupnjeve 4 i 5. Kako se radi o heterogenoj bolesti od velikog je značaja svrstavanje pacijenata u fenotipove. Fenotipizacija se temelji na kliničkim i imunološkim karakteristikama astme. Takav pristup omogućuje svrstavanje pacijenata u podskupine sa sličnim kliničkim obilježjima, što u konačnici omogućava individualizirani pristup liječenju.

Osim standardne terapije astme prema GINA smjernicama posljednjih nekoliko godina sve veću važnost dobiva terapija biološkim lijekovima. Puni klinički značaj tih lijekova može se očekivati samo kod pojedinih skupina bolesnika. Danas su dostupni omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab i dupilumab. Omalizumab se primjenjuje kod teške alergijske astme, dok se mepolizumab, reslizumab, benralizumab i dupilumab primjenjuju kod eozinofilne astme.

Teška astma značajno smanjuje kvalitetu života, često je povezana s drugim komorbiditetima, a nerijetko i mortalitetom, stoga je za ovu skupinu bolesnika iznimno značajna dostupnost bioloških lijekova. Iako se radi o vrlo skupim terapijama, zbog korisnih učinaka njihova primjena može imati farmakoekonomsku opravdanost.

Biološki lijekovi još su uvijek nova terapija u liječenju astme, pa se postavlja pitanje omjera koristi i rizika kod dugotrajne primjene. Velik značaj u liječenju i postavljanju dijagnoze imaju i biomarkeri, gdje je potrebno pronaći one specifične i pouzdane kako bi se lakše mogao kontrolirati odgovor na terapiju. Također, potrebno je dati odgovor na pitanje racionalnog izbora bolesnika, trajanja liječenja i sigurnosti kod dugotrajne primjene.

6. LITERATURA

1. National Heart, Lung and Blood Institute. Asthma. Dostupno na: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/asthma>, pristupljeno: studeni, 2019.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Dostupno na: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> , pristupljeno: studeni, 2019.
3. T, Spagnolo P, Bridevaux PO i sur. Diagnosis and Management of Asthma – The Swiss Guidelines. *Respiration*. 2018;1-17.
4. Webley WC, Hahn DC. Infection-mediated asthma: etiology, mechanisms and treatment options, with focus on *Chlamydia pneumoniae* and macrolides. *Respir Res*. 2017;18(1):98.
5. Sears MR. Trends in the Prevalence of Asthma. *Chest*. 2014; 145(2):219-225.
6. Loureiro CC, Amaral L, Ferreira JA i sur. Omalizumab for Severe Asthma: Beyond Allergic Asthma. *BioMed Res Int*. 2018:1-10.
7. Stipić Marković, Pevac B, Pevac MR, Custović A. Prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in a population of schoolchildren in Zagreb. *Acta Med Croatica*. 2003; 57(4):281-285.
8. Banac S. Epidemiološki aspekti alergijskih bolesti u djece. *Paediatr Croat*. 2012;56(1):71-76.
9. Vrhovac B, Jakšić B, Vucelić B. *Interna Medicina* (4. izdanje). U: Astma. Tudorić N, Pavičić F, Zagreb, Medicinska naklada. 2008:655- 661.

10. Akinbami LJ, Moorman JE, Baily C, i sur. Trends in Asthma Prevalence, Health Care Use, and Mortality in the United States, 2001–2010. NCHS Data Brief. 2012;94:1-8.
11. Popović-Grle S. Epidemiologija i značenje astme. Medicus. 2013; 22(1):7-12.
12. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. Immunol Rev. 2011;242:10–30.
13. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, i sur. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:667–672.
14. Walker R, Whittlesea C. Clinical pharmacy and therapeutics (5. edition). U: Asthma. Gibbs KP, Cripps D, London, Elsevier. 2012:412-431.
15. Maslan J, Mims JW. What is Asthma? Pathophysiology, Demographics, and Health Care Costs. Otolaryngol Clin N Am. 2014;47:13-22.
16. Asthma Canada. How To Tell You Have Asthma. Dostupno na: <https://asthma.ca/get-help/asthma-3/diagnosis-3/how-to-tell-you-have-asthma/>, pristupljeno: studeni, 2019.
17. Pillai P, Corrigan CJ, Ying S. Airway Epithelium in Atopic and Nonatopic Asthma: Similarities and Differences. ISRN Allergy. 2011:1-7.
18. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Astma. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/astma> , pristupljeno: siječanj 2020.
19. Pavičić F, Tudorić N. Dijagnostičke metode u pulmologiji. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak. 2003:690-695.

20. Plavec D, Turkalj M, Erceg D. Funkcionalna dijagnostika astme. *Medicus*. 2011;2:145-149.
21. Asthma control test. Dostupno na: <https://www.asthmacontroltest.com/hr/hr/quiz/adult-quiz/>, pristupljeno: ožujak, 2020.
22. Gargo A. Astma u djece. *Acta Med Croatica*. 2011;65:169-179.
23. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and Management of Asthma in Adults. *JAMA*. 2017;318(3):279-290.
24. Hećimović A, Peroš-Golubičić T. Liječenje astme. *Medix*. 2014;109/110:140-144.
25. Tudorić N. Reslizumab, nova terapijska mogućnost u bolesnika s teškom eozinofilnom astmom. *Medicus*. 2018;27:107-113.
26. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients. 2019. Dostupno na: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf> , pristupljeno: listopad 2019.
27. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL i sur. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2013;43:343-373.
28. Hekking PP, Wener RR, Amelink M i sur. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:896-902.
29. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE i sur. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315–323.

30. Menzella F, Galeone K, Bertolini F i sur. Innovative treatments for severe refractory asthma: how to choose the right option for the right patient?. *J Asthma Allergy*. 2017;10:237-247.
31. Skloot GS. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22:3-9.
32. Yancey SW, Keene ON, Albers FC i sur. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1509-1518.
33. Pelaia C, Vatrella A, Busceti MT i sur. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3137–3144.
34. Panettieri RA. Neutrophilic and Pauciimmune Phenotypes in Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2016;36(3):569-579.
35. Schleich F, Brusselle G, Louis R i sur. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723-1732.
36. Gargo A. Značenje fenotipova astme za terapijski odabir. *Medicus*. 2011;10(2):187-194.
37. Hastie AT, Moore WC, Meyers DA i sur. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1028-1036.
38. Tliba O, Panettieri RA. Paucigranulocytic asthma: The uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1287-1294.
39. Stipić Marković A. Budućnost dijagnostike i liječenja astme. *Medicus*. 2013;22(1):57-67.

40. Choy DF, Modrek B, Abbas AR i sur. Gene Expression Patterns of Th2 Inflammation and Intercellular Communication in Asthmatic Airways. *J Immunol.* 2011;186:1861-1869.
41. Al-Ramli W, Prefontaine D, Chouiali F i sur. T(H)17-associated cytokines (IL17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1185-1187.
42. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18:716-725.
43. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med.* 2016;279:192-204.
44. Sattler C, Garcia G, Humbert M. Novel targets of omalizumab in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23:56-61.
45. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstava lijeka. Xolair. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_hr.pdf , pristupljeno: siječanj 2020.
46. Maurer M, Metz M, Brehler R i sur. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 141(2):638-649.
47. Noga O, Hanf G, Brachmann I i sur. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(6):1493-1499.
48. Hanania NA, Wenzel S, Rose K i sur. Exploring the Effects of Omalizumab in Allergic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):804-811.

49. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B i sur. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;140(1):162-169.
50. Bousqueta J, Rabeb K, Humbertc M i sur. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2007; 101(7):1483-1492.
51. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A i sur. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses and Exacerbations of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(8):985-992.
52. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE i sur. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:407–412.
53. Chipps BE, Zeiger RS, Luskin AT i sur. Baseline asthma burden, comorbidities, and biomarkers in omalizumab-treated patients in PROSPERO. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(6):524-532.
54. Leung E, Efraij KA, FitzGerald J. The safety of mepolizumab for the treatment of Asthma. *Expert Opin Drug Saf*.2017;16(3):397-404.
55. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstava lijeka. Nucala. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_hr.pdf , pristupljeno: siječanj 2020.
56. Pavord ID, Korn S, Howarth P i sur. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:651–659.
57. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID i sur. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1198–1207.

58. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ i sur. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1189-97.
59. Lugogo NJ, Domingo C, Chanez P i sur. Long-Term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-Center, Open-Label, Phase IIIb Study. *Clin Ther.* 2016;38(9):2058-2070.
60. Khurana S, Brusselle GB, Bel EH i sur. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: the COSMEX Study. *Clin Ther.* 2019;41(10):2041-2056.
61. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstava lijeka. Cinqaqro. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinqaqro-epar-product-information_hr.pdf , pristupljeno: siječanj 2020.
62. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME i sur. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(5):355-366.
63. Walsh GM. Reslizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma: an update. *Immunotherapy.* 2018;10(8):695-698.
64. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstava lijeka. Fasenra. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_hr.pdf , pristupljeno: siječanj 2020.
65. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting

β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-2127.

66. FitzGerald JM, Bleecker JM, Nair P i sur. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056):2128-2141.

67. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med*. 2016;111:21-29.

68. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dupixent. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_hr.pdf , pristupljeno: siječanj, 2020.

69. Busse WW, Maspero JF, RabeKF i sur. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, DoubleBlind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737-748.

7. POPIS KRATICA

ACT - Test kontrole astme (Asthma Control Test)

ATS - Američko torakalno društvo

CRP - C-reaktivni protein

ECP - eozinofilno kationski protein

EDN - eozinofilno derivirani neurotoksin

EMA - Europska agencija za lijekove (European Medicines Agency)

ERS - Radna skupina za tešku astmu Europskog respiratornog društva

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (Food and drug administration)

FeNO - koncentracija dušikovog oksida u izdahnutom zraku

FEV1 - Forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FVC - Forsirani vitalni kapacitet

GERB - Gastroezofagealna refluksna bolest

GINA - Globalna inicijativa za astmu (Global Initiative for asthma)

ICS – Inhalacijski kortikosteroidi

IgE - Imunoglobulin E

IL - Interleukini

LABA - Dugodjelujući β 2-agonisti

LAMA - Dugodjelujući muskarinski antagonisti

NK stanice - prirodne ubilačke stanice

PEF - Mjerač vršnog protoka zraka (Peak expiratory flow)

SABA - Kratkodjelujući β 2-agonisti

SARP - Program ispitivanja teške astme (Severe Asthma Research Program)

TARC - Timus i aktivacijski regulirani kemokin

TNF - Tumor nekrotizirajući faktor