

Kakovost v zdravstvu/Quality in health service

STALIŠČE BOLNIŠNICE GOLNIK – KOPA, ZDRUŽENJA PNEUMOLOGOV SLOVENIJE IN KATEDRE ZA DRUŽINSKO MEDICINO DO OBRAVNAVE ODRASLEGA BOLNIKA Z ASTMO*

STATEMENT OF UNIVERSITY CLINIC OF RESPIRATORY AND ALLERGIC DISEASES GOLNIK, SLOVENIAN PNEUMOLOGIC SOCIETY AND CHAIR OF FAMILY PHYSICIANS AT MEDICAL FACULTY ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASTHMA IN ADULTS

Stanislav Šuškovič¹, Mitja Košnik¹, Matjaž Fležar¹, Gordana Živčec-Kalan², Sabina Škrgat-Kristan¹, Tina Morgan¹, Mihaela Zidarn¹, Katarina Osolnik¹, Nisera Bajrovič¹, Majda Kaljanac-Drnovšek³, Tomaž Camlek³, Stanislav Kajba³, Željko Perdija³

¹ Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 4204 Golnik

² Katedra za družinsko medicino, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

³ Združenje pnevmologov Slovenije, Slovensko zdravniško društvo, Dalmatinova 10, 1000 Ljubljana

Uvod

Veljavne smernice za obravnavo astme se osredotočajo v glavnem na predpisovanje zdravil.^{1,2} Nam se je zdelo pomembneje sprejeti stališče do obravnave astme, ki v ospredje ne postavlja zdravil, temveč urejenost bolezni.

Izhodišča

Astma označuje posebno vnetje dihalnih poti. Sočasno s kliničnim pojavom astme se prične preoblikovanje bronhijev. Astma označuje pospešen upad pljučne funkcije, ki ga pripisujemo preoblikovanju bronhijev.^{3,4}

Diagnoza astme

Epidemiologija

Astma prizadene predvsem majhne otroke in odrasle vseh starosti. V Sloveniji je prevalenca pri otrocih 5–10 %, podatkov za odrasle nimamo.

Klinična slika

Simptomi astme so variabilni. Pogosta prva simptoma astme sta nočni kašelj ali nočna dušenja ter dispneja ob telesni obremenitvi. Dušenje nastane ob okužbi dihal, vdihovanju specifičnih alergenov, ob vdihovanju dražljivcev, v mrzlem in suhem zraku ali med telesnim naporom. V umirjeni fazi astme, zlasti v

dopoldanskem času, je lahko telesni pregled docela normalen. Stopnja obstrukcije, izmerjene s spirometrijo, ni v soodvisnosti s stopnjo piskanja pri pregledu bolnika. Astma se lahko kaže le s kašljem. Poslabšanje astme pred menstruacijo muči mnoge bolnice z astmo. Nekateri bolniki imajo zelo huda in hitro nastala poslabšanja astme in se slabo odzovejo na zdravljenje. Temu fenotipu astme rečemo krhka (katastrofalna, anafilaktična) astma. Nenadno poslabšanje lahko sproži zaužitje nesteroidnega antirevmatika, neselektivnega zaviralca beta adrenergičnih receptorjev ali pomembna izpostavljenost alergenom.⁵ Neredko je krhka astma posledica bolnikovega nesodelovanja pri zdravljenju. Zaradi zanikanja bolezni nekateri bolniki ne jemljejo (dovolj) preventivnih zdravil in zdravijo le simptome bolezni. H katastrofalni astmi so nagljeni bolniki z izrazito bronhialno preodzivnostjo za metaholin (PD₂₀ 0,01 mg ali manj) ali pa bolniki z izjemno velikimi dnevnimi variacijami zapore dihal, ki so pogosto neodzivne tudi na oralni metilprednizolon.

Diagnostični postopek

Diagnoza astme temelji na anamnezi, telesnem pregledu in funkcijskih preiskavah.⁶ Diagnoze astme le na podlagi anamneze in telesnega pregleda ne moremo postaviti. Vsak bolnik, pri katerem sumimo na astmo, mora opraviti spirometrijo. Če ob meritvi ugotovimo obstrukcijo, moramo narediti bronhodilatacijski test. V primeru normalne spirometrije moramo uporabiti bronhialni provokacijski test.

* Stališče so uradno sprejeli Strokovni svet Kliničnega oddelka za pljučne in alergijske bolezni Bolnišnice Golnik, Združenje pnevmologov Slovenije ter Katedra za družinsko medicino.

Definicija obstrukcije

Obstrukcija se definira kot zmanjšanje indeksa Tiffeneau (T.I.) (FEV1/VC) za več kot 12 % pod normo (referenčno vrednost) za bolnikovo starost in spol.

Bronhodilatacijski test

Test uporabljamo za dokaz reverzibilnosti obstrukcije v dihalih. Za bronhodilatacijski test pri odraslem uporabimo 4 vdihne (0,4 mg) salbutamola ali fenoterola, načeloma preko velikega nastavka. Spirometrijo ponovimo 15 minut po dajanju zdravila. Za astmo je diagnostična le (skoraj) popolna normalizacija pljučne funkcije, ki jo dosežemo bodisi neposredno z vdihom bronhodilatatorja ali z 2- do 4-tedenskim *glukokortikoidnim poizkusom*.

Bronhialni provokacijski test z metaholinom (metaholinski test)

Odmerke metaholina podvajamo do skupnega (kumulativnega) odmerka 4 mg. Rezultat izrazimo s PD₂₀ – provokacijski (kumulativni) odmerek metaholina, ki je povzročil 20-odstotno zmanjšanje FEV1 glede na FEV1, izmerjen po dajanju fiziološke raztopine. Pozitiven metaholinski test ni diagnostičen za astmo. Največjo vrednost ima metaholinski test pri izključevanju astme, saj negativen test z zelo veliko verjetnostjo izključuje astmo.

PEF

Dnevna variabilnost PEF, ki je večja od 20 %, je značilna za astmo. Variabilnost PEF izračunamo po formuli: Variabilnost PEF (%) = $100 \times (\text{maksimalni PEF} - \text{minimalni PEF}) / (0,5 \times (\text{maksimalni PEF} + \text{minimalni PEF}))$.³

NO v izdihanem zraku

Dušikov oksid je endogeno nastali mediator, ki se v večji meri sprošča ob prisotnosti eozinofilnega vnetja v dihalih. Povečane vrednosti pričakujemo ob prisotnosti astmatskega vnetja, eozinofilnem bronhitisu ali poslabšanjih KOPB. Meritev je enostavna, hitra in dobro ponovljiva. Vrednosti nad 50 ppb precej čvrsto govorijo za prisotnost eozinofilnega astmatskega vnetja.^{7,8}

Inducirani sputum

Za pridobivanje inducirane izmečka bolnik vdihava naraščajoče količine hipertonične raztopine NaCl. Procesiranje izmečka, ki mora biti v toku 20 minut po indukciji zaradi ustrezne kakovosti materiala (preživetja celic), opravlja izkušen citološki laboratorij, ki vzpostavi tudi svoje reference normalnih vrednosti in standarde kakovosti. Vrednost eozinofilcev v inducirane izmečku, ki presega 3 % vseh prisotnih celic, pomeni potrditev eozinofilnega vnetja v dihalih.⁹ Klinični pomen posameznih vrst ali fenotipov astmatskega vnetja (eozinofilno, nevtrofilno, mešano, minimalno vnetno itd.) še ni docela pojasnjen.

Nefarmakološki poudarki

Za uspešno zdravljenje astme je treba iskati in odstranjevati sprožilce ali poslabševalce astme, kot so alergeni,¹⁰ nekatera zdravila, debelost ali kajenje cigaret.¹¹ Kadi okrog 25 % bolnikov z astmo. Astmatiki, ki kadijo, se na protivnetna zdravila slabše ali sploh ne odzivajo. Bolniki s psihosomatskimi problemi so pomembno težje vodljivi od bolnikov z astmo, ki teh problemov nimajo.^{12–15} Obvladovati je treba komorbidnosti, ki so pogoste predvsem pri starejših bolnikih z astmo.¹⁶ Bolniki z astmo in boleznimi srca so pomembno bolj občutljivi za stranske učinke simpatikomimetikov beta2 ali teofilina. Bolniki z astmo so pomembno bolj občutljivi za invazivne okužbe s pnevmokoki.¹⁷ Astme ne moremo uspešno zdraviti, ne da bi bolnika temeljito poučili o vseh plateh bolezni.¹⁵ Zdravstvena vzgoja mora potekati stalno. Bolniki z astmo morajo obvladati samozdravljenje poslabšanja astme.³ Vsi bolniki morajo imeti pisni plan ukrepov ob poslabšanju astme. Samozdravljenje poslabšanja sloni tudi na merjenju PEF. Zato naj imajo bolniki z astmo, ki samozdravljenje obvladajo (kar pomeni, da obvladajo in razumejo pomen merjenja PEF), prenosni merilec PEF. Obvladati morajo vprašalnik o nadzorovanosti astme.

S pravilnim zdravljenjem je mogoče pri večjem delu bolnikov doseči (skoraj) popolno stabiliziranje astme. Približno 10 % bolnikom astme ne moremo urediti. Pogostejši vzrok za ta terapevtski neuspeh je napredovala oblika vnetnega preoblikovanja bronhijev.

Astma in ostala zdravila

Aspirin, NSAR, pirazoloni: pri nekaterih bolnikih z astmo pride po zaužitju aspirina ali nesteroidnih anti-revmatikov (NSAR) do poslabšanja astme. Praviloma gre za popolno navzkrižnost med aspirinom. V primeru nujnega stanja (npr. pri akutnem koronarnem sindromu) naj bolnik z astmo in dejavniki tveganja za aspirinsko intoleranco namesto aspirina prejme klopidogetel. Nato je potrebno hospitalno izvesti testiranje in po potrebi desenzibilizacijo. Če desenzibilizacija ne uspe, prejema bolnik vnaprej klopidogetel. V primeru uspešne desenzibilizacije mora bolnik redno vsak dan prejemati aspirin. *Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta*: v raziskavah je bilo ugotovljeno, da uporaba kardioselektivnih blokatorjev beta ne poveča simptomov astme, uporabe olajševalcev ali poslabša pljučne funkcije. Vendar so bili v študije vključeni le bolniki z blago do zmerno trajno astmo, izključili so tudi bolnike, ki se jim je pred kratkim poslabšala astma. Študije so bile kratkotrajne. Blokatorji beta naj se ne predpisujejo bolnikom z astmo zaradi zdravljenja arterijske hipertenzije. V primeru srčnega popuščanja in/ali ishemične bolezni srca, predvsem pa pri malignih motnjah ritma, kardioselektivni blokatorji beta (atenolol, metoprolol, bisoprolol) niso kontraindicirani pri bolnikih z astmo, vendar jih je potrebno uporabljati previdno. Svetujemo uvedbo zdravila v bolnišnici in nato redno spremljanje bolnika in ugotavljanje urejenosti astme enkrat mesečno, dokler se odmerek blokatorja beta povišuje. *Zaviralci angiotenzinove konvertaze (ACE)*: pri skupini zaviralcev angi-

otenzinske konvertaze (ACE) ni omejitve glede predpisovanja pri bolnikih z astmo.

Osnove farmakologije zdravil za astmo

Bronhodilatatorji

Simpatikomimetiki beta2

Adrenergični receptorji beta2 so v pljučih široko zastopani, predvsem na gladkomišičnih celicah bronhov (gostota narašča z manjšanjem premera bronhov).^{18, 19} Kratkodelujoči (salbutamol, fenoterol) in dolgodelujoči (formoterol, salmeterol) simpatikomimetiki beta2 se v trajanju učinka razlikujejo zaradi razlik v lipofilnosti. Prvi delujejo 2–6 ur, drugi pa do 12 ur. Dolgodelujoči učinkovini se zaradi večje lipofilnosti dlje zadržujeta na receptorju oz. na celični membrani, ki ga obdaja.^{18–24} Dolgodelujoči učinkovini formoterol in salmeterol se razlikujeta v tem, da je prvi popolni, drugi pa delni agonist na receptorju. Pomembna je še hitrost nastopa učinka; izstopa salmeterol, katerega učinek nastopi kasneje v primerjavi z ostalimi omenjenimi učinkovinami.^{18, 19} Neželeni učinki simpatikomimetikov beta2 so posledica aktiviranja receptorjev beta2 v skeletnomišičnih celicah (tremor), žilju in srcu (padec upora s posledično tahikardijo). Simpatikomimetiki beta2 so potencialno kardiotskični, zlasti pri že okvarjeni srčni mišici. Hipokalemija je posledica privzema kalijevih ionov v skeletno mišičje, učinek nastopi ob dajanju velikih odmerkov učinkovin. Za receptorje v teh tkivih je značilen hiter pojav tolerance za učinek agonista.^{18, 19} Za receptorje beta2 je značilen genski polimorfizem. Različne polimorfne oblike receptorja beta2 naj bi bile v različni meri podvržene desenzitizaciji ob rednem dajanju agonistov. V terapiji je to pomembno zaradi različne verjetnosti razvoja tolerance na bronhodilatacijski učinek.

Simpatikomimetiki beta2

Hitrodelujoči simpatikomimetiki beta2: Hitrodelujoči simpatikomimetiki beta2 v pršilu so izbira zdravila za akutne simptome astme (olajševalci). Pretirana raba simpatikomimetikov povzroči tahifilaksijo za njihove učinke. Ta je med kratko- in dolgodelujočimi simpatikomimetiki beta2 navzkrižna in klinično pomembna. *Dolgodelujoči simpatikomimetiki beta2 (LABA):* Salmeterola in formoterola pri astmi nikoli ne predpišemo kot monoterapijo, ampak samo ob sočasni rabi inhalacijskega glukokortikoida.

Antiholinergiki

Parasimpatično živčevje v pljučih oživčuje bronhialno gladko mišičje, sluznične žleze in žilje. Bronhokonstrikcijo in povečanje izločanja sluzi posreduje post-sinaptični muskarinski receptor M3. Učinkovine v terapiji rabi so antagonisti acetilholina na muskarinskih receptorjih, njihov učinek pa je zmanjšanje to-

nusa gladkega mišičja bronhov ter zaviranje izločanja sluzi. Bronhodilatacija, ki jo posredujejo antagonisti muskarinskih receptorjev, ni popolna in je tudi veliko počasnejša od tiste, povzročene z agonisti beta2. Maksimalni učinek nastopi v 1–2 urah. V nasprotju z agonisti beta2 so antiholinergiki učinkoviti le pri lajšanju spazma, ki je nastal zaradi povečanja holinergičnega tonusa.

Antiholinergiki

Kratkodelujoči antiholinergik ipratropij doseže 80 % največjega učinka šele po 30 minutah in največjo bronhodilatacijo v 1 do 2 urah po uporabi. Uporaba samega ipratropija je pri zdravljenju poslabšanja astme prepovedana. Dolgodelujoči antiholinergiki pri zdravljenju astme niso indicirani.

Glukokortikoidi

Mehanizem delovanja zajema modulacijo genske transkripcije. Učinek posredujejo glukokortikoidni receptorji, ki se v neaktivni obliki nahajajo v citoplazmi skoraj vseh celic. Po vezavi glukokortikoidne molekule nanje nastane kompleks, ki vstopi v jedro in se veže na DNK. Aktivirani receptorji pa vstopajo v interakcije tudi s proteinskimi molekulami (transkripcijskimi faktorji) v celici. Glukokortikoidi zavirajo sintezo vnetnih mediatorjev-citokinov, provnetnih encimov, adhezijskih molekul, provnetnih receptorjev in povečajo ekspresijo protivnetnih mediatorjev. Med proteine, ki se jim ob aplikaciji GK poveča ekspresija, spada tudi adrenergični receptor beta2. Kaže pa, da to ne prispeva klinično pomembnega zmanjšanja tolerance za agoniste beta2.^{27–29} Je pa ta učinek po drugi strani izjemno pomemben pri zdravljenju akutnega poslabšanja astme. Glukokortikoidi so lipofilne molekule, iz pljuč in iz prebavil se dobro absorbirajo (tako inhalacijski kot peroralni), v jetrih pa se obsežno metabolizirajo z izoencimom CYP 3A4. Inhalacijski GK, ki so trenutno v uporabi, se ob prvem prehodu skozi jetra skoraj popolnoma presnovijo (biološka uporabnost flutikazon propionata, ciklesonida in mometazonfuroata je 1 %, budezonida pa 11 %). Zaradi tega k sistemskim (neželenim) učinkom zdravila najbolj prispeva absorpcija iz pljuč. Beklometazon dipropionat in ciklesonid sta predzdravila, ki se v pljučnem tkivu aktivirata s hidrolizo estra. Odsotnost učinka spojine, ki se odlaga v ustih, prispeva k zmanjšanju pogostosti lokalnih neželenih učinkov. Ciklesonid se v 99 % veže na plazemske proteine, kar mu pomembno zmanjšuje sistemske (neželene) učinke.^{30, 31} Poleg tega je ciklesonid raztopljen v HFA potisnem plinu, zaradi česar merijo delci zdravila le približno 1 µm. To ciklesonidu omogoča intenzivno in verjetno klinično pomembno periferno pljučno depozicijo.^{29–31}

Inhalacijski glukokortikoidi (IGK)

Inhalacijski glukokortikoidi so načeloma najučinkovitejša zdravila za začetno protivnetno

zdravljenje astme. IGK se po moči glede na vdihano količino pomembno ločijo (Razpr. 3). Intenzivnost odzivanja astmatikov na IGK je zelo različna. Zdravljenje začnemo z zmernim odmerkom inhalacijskega glukokortikoida. *Sistemski glukokortikoidi*: Uporabljamo jih za glukokortikoidni poizkus pri astmi, odvisni od glukokortikoidov, in pri poslabšanju astme.

Razpr. 2. Primerljivost odmerkov inhaliranih glukokortikoidov.

IGK	Majhen dnevni odmerek	Srednji dnevni odmerek	Velik dnevni odmerek
Budezonid	< 400 µg	400–800 µg	> 800 µg
Ciklesonid	< 160 µg	160–320 µg	> 320 µg
Flutikazon	< 250 µg	250–500 µg	> 500 µg
Mometazon	< 400 µg	400–800 µg	> 800 µg

Antagonisti levkotrienskih receptorjev (»Antilevkotrieni« – ATL)

Levkotrieni so mediatorji vnetja, nastanejo po aktiviranju celice (npr. zaradi vezave alergena na IgE na mastocitu ali draženja vnetnic s hiperventilacijo ob telesnem naporu) iz arahidonske kisline, ki se po hidrolizi s fosfolipazo A2 sprosti iz fosfolipidov celične membrane. Montelukast in zafirlukast sta antagonista receptorja tipa I za cisteinil levkotriene (CysLT1). Cisteinil levkotriene (LTC₄, LTD₄ in LTE₄) v dihalnih poteh sintetizirajo mastociti, eozinofili, alveolarni makrofagi, verjetno pa tudi druge celice. So močni bronhokonstriktori, kemotaktični dejavniki, povečujejo izločanje bronhialne sluzi, prepustnost žilja, pospešijo proliferacijo gladkomišičnih celic ter aktivirajo vnetne celice.³² Izkazalo se je, da glukokortikoidi in vivo ne zavirajo sinteze levkotrienov.^{33,34} Glukokortikoidi in antilevkotrieni sinergistično zmanjšujejo astmatsko vnetje. Izkaže se, da je odzivnost astmatikov na zdravljenje z antagonistom levkotrienskih receptorjev različna. S farmakogenetskimi raziskavami dokazujejo, da obstaja korelacija med odzivnostjo za antagoniste CysLT1 in polimorfizmi genov, ki kodirajo encime, vpletene v sintezo levkotrienov.^{35,36}

Antilevkotrieni (ATL)

Antilevkotrieni so možna izbirna protivnetna zdravila za začetno zdravljenje astme.

Teofilin

Terapija s teofilinom je težavna zaradi velikih interin intraindividualnih razlik v metabolizmu ter ozkega terapevtskega indeksa. Pri dajanju teofilina v tabletah s podaljšanim sproščanjem (danes prevladujoča oblika teofilina) so problematične tudi razlike v absorpciji, zato je potrebno individualno odmerjanje.³⁷

Ciklosporin

Je ciklični polipeptid naravnega izvora. Razvrščamo ga med inhibitorje kalcinevrina, ključnega encima v

znotrajceličnih poteh signalizacije, ki omogočajo aktivacijo limfocitov T. Posledica je preprečevanje transkripcije provnetnih genov. Ciklosporin ima ozek terapevtski indeks, obsežno se metabolizira predvsem z encimom CYP 3A4, posledično pa vstopa v veliko interakcij.³⁸

Omalizumab

Je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo razreda IgG proti človeškim IgE. Veže se na regijo Fc prostih imunoglobulinov in tako prepreči njegovo vezavo na celice (mastocite, makrofage, eozinofile, dendritične celice). Na celici vezanih protiteles ne prepozna.^{39,40}

Omalizumab

Omalizumab se veže na cirkulirajoča IgE protitelesa in s tem prepreči njihovo vezavo na mastocite ter druge celice. Namenjen je le za zelo težavne oblike alergijske astme.

Urejenost astme

V stališču ne spodbujamo več rabe pojma »teže persistentne astme«, ki je slabo opredeljen ter časovno pretirano variabilen. **Vodenje persistentne astme priporočamo po »stopnji urejenosti«.**

Urejenost astme je poleg predpisa protivnetnih zdravil (kadar jih bolnik zna prejemati in jih tudi redno prejema) odvisna še od dejavnikov, kot so intenzivnost astmatskega vnetja bronhijev, stopnja preoblikovanja bronhijev ali genetsko pogojeni odzivi na protivnetna ali bronhodilatatorna zdravila. Za opredelitev urejenosti astme je pomembna ocena aktivnosti astmatskega vnetja. Vodenje astme, ki temelji na spremljanju vnetja,⁴¹ je pomembno uspešnejše kakor je vodenje zdravljenja astme le po simptomih, ki le posredno ponazarjajo aktivnost vnetja. Na urejenost astme pomembno vplivajo mnogi nefarmakološki dejavniki. Mnogi bolniki z astmo ne prejemajo predpisanih zdravil. Ocenjujejo, da le 20 % bolnikov z astmo redno prejema predpisane inhalacijske glukokortikoide.^{42,43} Ob tem številni bolniki tudi ne obvladajo tehnike vdihovalnikov. Možno je, da bolnik ni uredil škodljivega okolja ali pa da še vedno kadi. Neurejena astma je tudi kazalec slabega znanja bolnika o astmi.

Predlagamo, da pri bolnikih, ki so že zdravljeni, uporabljamo izraz »urejenost« trajne astme. Bolnika umešimo po v tabeli 2 navedenih kriterijih v urejeno, delno urejeno ali neurejeno astmo. Cilj je, da ima bolnik astmo urejeno, kar pa ne bo vselej dosegljivo.

Stopenjsko zdravljenje trajne astme

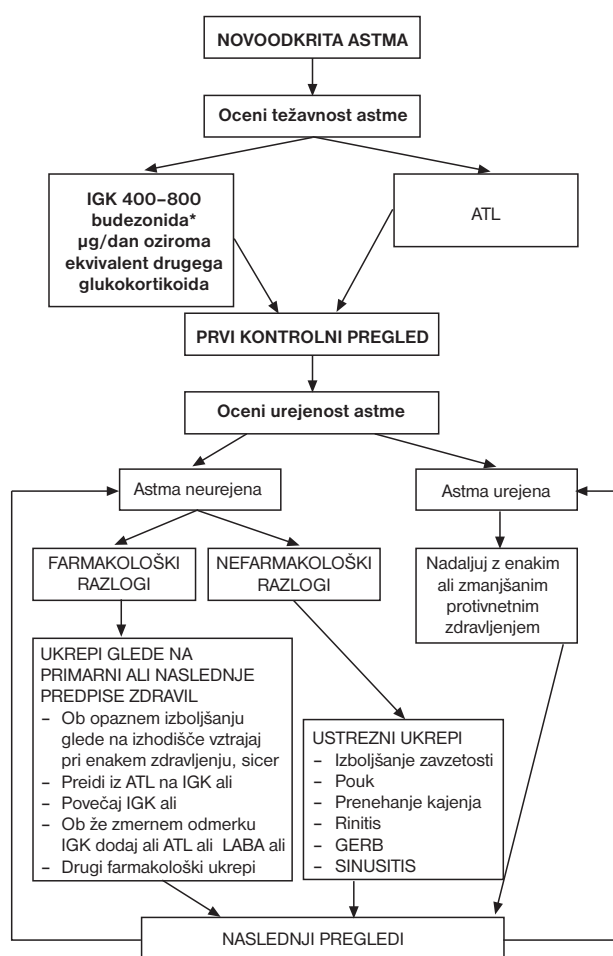
Ključna poudarka

Začetna zdravila predpišemo po klinični in funkcijski oceni teže novo odkrite astme, ki je lahko le približna. Čim bolj smo negotovi, toliko hitreje moramo

Razpr. 1. Ocenitev urejenosti trajne astme. Stopnjo urejenosti astme opredelimo po najslabšem parametru.

	Simptomi ali raba olajševalca	Poslabšanja astme	Astma ob naporu	Nočna astma	FEV1 in/ali PEF	Variabilnost PEF	Zavzetost za prejetje preprečevalcev#	Obvladovanje tehnike vdihovalnikov#	Zavzetost za nefarmakološke ukrepe#	Asthma control test	ENO* ppb	EOS* (%)
Urejena	izjemoma (≤ 2-krat tedensko)	izjemoma	izjemoma	izjemoma	norm	pod 20 %	popolna	popolno	popolna	25	< 25	≤ 2
Delno urejena	3–6-krat tedensko	redka	redko	več kot 2-krat na mesec	60–80 %	20–30 %	precejšnja	precejšnje	precejšnja	20–24	25–50	≥ 3
Neurejena	vsak dan	pogosta	pogosto, pri majhnih naporih	več kot 1-krat na teden	< 60 %	> 30 %	delna	delno	delna	< 19	> 50	≥ 3

ENO – koncentracija izdihanega NO. EOS – odstotek eozinofilcev v induciranim sputumu. # – Merila za sodelovanje bolnika pri zdravljenju. Ne merijo neposredno urejenosti astme, so pa ključno orodje za doseganje in vzdrževanje urejenosti bolezni. * – ENO in EOS še nista parametra za rutinsko merjenje, zato sta v razpredelnici le kot opciji.



Sl. 1. Algoritem zdravljenja vztrajajoče astme. Poudarek je na razkrivanju farmakoloških in nefarmakoloških razlogov za neurejenost vztrajajoče astme, kar naredimo z upoštevanjem podatkov v Razpr. 1. * budezonid v pršilu je tradicionalna merska enota za inhalacijski glukokortikoid. Ekvivalentne odmerke glukokortikoidov se da razbrati iz Razpr. 2.

bolnika povabiti na prvi kontrolni pregled, lahko tudi čez teden dni. Vse kasnejše farmakološke in nefarmakološke ukrepe prilagajamo stopnji urejenosti astme (Razpr. 2).

Splošna navodila za zdravljenje na novo odkrite astme

Ob kliničnem sumu na trajno astmo moramo najprej postaviti diagnozo. Do postavitve diagnoze (meritve pljučne funkcije) predpišemo samo kratkodelujoči beta-agonist »po potrebi«. Izjema so bolniki, ki jih prvič vidimo med poslabšanjem astme.

Vsem bolnikom predpišemo olajševalec le »po potrebi«.

Zdravila za začetno zdravljenje novoodkrte blage astme so inhalacijski glukokortikoidi v srednje velikem dnevnem odmerku (budezonid 400–800 µg ali ekvivalent) ali pa antilevkotrieni. Za sedaj ni dovolj dokazov, da zadošča predpis IGK le po potrebi.⁵⁶ Predpis IGK se je v kontroli astme izkazal povprečno bolje kot ATL v monoterapiji (ob upoštevanju velike distribucije pozitivnih ali negativnih izidov zdravljenja z obema zdraviloma).^{57–67} Neuspeh nekajtedenskega zdravljenja z IGK je morda znak podaljšane neučinkovitosti teh zdravil. Ob prvem predpisu IGK se ne odločimo za dodatek antilevkotriena ali dolgodelujočega simpatikomimetika beta2.

Kontrolni pregledi

Vrednotimo kliniko, pljučno funkcijo, nefarmakološke probleme in astmatsko vnetje.

- Klinika.** Za klinično oceno urejenosti lahko uporabimo vprašalnik, kakršen je npr. »Asthma control test« (ACT), »Asthma control questionnaire« ali druge.^{3, 17}
- Pljučna funkcija.** PEF in ali FEV1, bronhodilatatorni test (ugotavljamo, ali ima bolnik morda fiksno obstrukcijo), variabilnost PEF.
- Nefarmakološki problemi:** zavzetost za zdravljenje, znanje o vdihovalnikih ter znanje o drugih področjih astme, zavzetost za druge ukrepe (opustitev kajenja, urejanje okolja), poznavanje načrta za samozdravljenje, poznavanje vprašalnika o urejenosti astme. Aktivno iščemo simptome rinitisa, sinusitisa ali gastroezofagealne refluksne bolezni, ki poslabšujejo urejenost astme.
- Občasno in glede na možnosti tudi neposredno izmerimo *astmatsko vnetje*: eozinofilce v induciranim sputumu in NO v izdihanem zraku (predvsem pri bolnikih s slabo urejeno astmo).

Na podlagi ugotovkov pregleda oblikujemo farmakološka navodila (Sl. 1) in nefarmakološke ukrepe.

Prvi kontrolni pregled naj bo 14–28 dni (po potrebi tudi hitreje) po prvem pregledu. Ob tem lahko ugotovimo (Sl. 1):

Uspeh primarno priporočenih farmakoloških in nefarmakoloških ukrepov. V tem primeru bolnik s predpisanimi zdravili in ostalimi ukrepi nadaljuje. Kontrolne preglede opravlja pri svojem zdravniku splošne medicine, prvega načeloma čez 2–3 mesece.

Neuspeh primarno priporočenih farmakoloških in nefarmakoloških ukrepov:

- A. Preveriti nefarmakološke ukrepe (izvajanje, novi podatki).
- B. Če je bolnik prejemal ATL, svetujemo preiti z ATL na IGK. Če je bolnik prejemal majhen odmerek IGK, svetujemo ali povečati dnevni odmerek IGK ali pa (zlasti če je bolnik že prejemal zmeren ali velik dnevni odmerek IGK, dodati ATL ali LABA ali druge farmakološke ukrepe (oralni glukokortikoid, imunosupresivi, omalizumab) in vselej pouk.

Ob prvem predpisu IGK se nikoli ne odločimo za dodatek antilevkotriena ali dolgodelujočega simpatikomimetika beta2. Za dodatek teh zdravil se lahko odločimo šele ob kontrolnih pregledih glede na stopnjo urejenosti astme.

V več kliničnih raziskavah izkazano učinkovita uporaba kombinacije budezonida in formoterola »redno in po potrebi« je v Evropski uniji in tudi v Sloveniji uradno registrirana.^{68,69} Dodatek antilevkotriena ali LABA koristi bolnikom, ki imajo kljub prejemanju IGK v velikem dnevnem odmerku astmo še vedno neurejeno. Obe kombinaciji sta primerljivo klinično učinkoviti.^{47,51–53,56–65,70,72} Za trojno kombinacijo inhalacijskega glukokortikoida v zmernem do velikem dnevnem odmerku, dolgodelujočega simpatikomimetikom beta2 in antilevkotriena se morda odločimo ob kontrolnih pregledih.⁷³

Na drugi kontrolni pregled bolnika naročimo načeloma čez 2–4 tedne in ponovimo vse našete postopke. To ponavljamo, dokler ne dosežemo primerne (maksimalno možne) urejenosti astme, nato bolnika prevzame njihov osebni zdravnik. Ta nadaljuje z uresničevanjem ustreznih ukrepov.

Sodelovanje med zdravnikom splošne/družinske medicine in pulmologom

Priporočamo tesno sodelovanje med osebnim zdravnikom in pulmologom in ne zgolj napotovanja bolnika. V partnerski odnos pri obravnavi astme je potrebno pritegniti tudi bolnika in druge zdravstvene delavce (medicinsko sestro, farmacevta v lekarni). Začetno obravnavo bolnika s sumom na astmo naj opravita zdravnik splošne medicine in specialist pulmolog. Osebni zdravnik postavi delovno diagnozo astme na osnovi anamneze, telesnega pregleda in

serijskih merjenj PEF, v idealnih razmerah tudi s spirometrijo in bronhodilatacijskim testom. Dokončno diagnozo astme naj načeloma postavi specialist pulmolog, ki tudi svetuje primerno zdravljenje. Kasnejša obravnava bolnika z astmo je načeloma prepuščena zdravniku splošne medicine. Po postavitvi diagnoze je potrebna individualna zdravstvena vzgoja bolnika. Zdravstveno vzgojo v veliki meri izvaja ustrezno usposobljena medicinska sestra. Kot del usmerjenega samozdravljenja je potrebno bolniku na listu za spremljanje vrednosti PEF označiti osebne mejne vrednosti s pripisanimi navodili. Bolnik mora vedeti, da se ob poslabšanju astme lahko posvetuje z osebnim zdravnikom tudi po telefonu. Če astma ni stabilna, se bolnik vabi na kontrolne preglede v dvotedenskih presledkih. V tem času bolnik doma meri PEF. V obravnavo bolnika z astmo se ponovno vključi specialist pulmolog v primerih, kot so: dodatna alergološka diagnostika, dvom v diagnozo (starejši, kadilci, možnost psevdoastme), kroničen kašelj, ki ga z zdravili zoper astmo ne pomirimo, hkratni sistemski simptomi (npr. sum na sindrom Churg-Straussove), dodatna opredelitev etiologije (sum na aspirinsko intoleranco, gastroezofagealni refluks ali druge sprožilce), sum na poklicno astmo, ocena delovne sposobnosti, povezane z astmo, ob nosečnosti, ob predoperativni pripravi slabo urejene astme, razvoj astme v smer krhke astme ali drugih oblik življenja ogrožujoče astme, huda predmenstruacijska astma, huda astma ob naporu ali pouk bolnika z astmo (če ta ni izvedljiv v okolju zdravnika splošne medicine). Priporočamo pregled pri specialistu pulmologu na eno do največ triletno presledke.⁷⁷

Obravnava astme s pridruženim alergijskim rinitisom

Astma ima do 50 % bolnikov z rinitisom in prek 80 % bolnikov z astmo ima rinitis. Simptomi rinitisa in astme se nekoliko prepletajo, zato se nam rado zgodi, da pri postavitvi ene diagnoze vse bolnikove težave pripišemo tej diagnozi. Korektno zdravljenje trajnega alergijskega rinitisa pomembno zmanjšuje pogostnost poslabšanj astme (Sl. 2).^{74,75}

Poudarki

- Ugotoviti, ali je astmi pridružen alergijski rinitis ali pa je alergijskemu rinitisu pridružena astma.
- Primeren izbor zdravila sledi priporočilom za zdravljenje astme.
- Kadar zaradi astme predpišemo IGK, za rinitis prvenstveno predlagamo nosni glukokortikoid NGK.
- Če ima bolnik konjunktivitis, dodamo lokalni ali sistemski antihistaminik ali lokalni kromoglikat.
- Kadar zaradi astme predpišemo antilevkotrien, je to tudi prvo zdravljenje rinitisa.
- Če simptomi rinitisa vztrajajo, preidemo na NGK (lahko hkrati tudi na IGK).

- Delni uspeh ATL na nosne simptome (ali hkrati konjunktivitis) ob urejenosti astme: dodati lokalni ali sistemski antihistaminik ali lokalni kromoglikat.
- Neurejena astma in urejen rinitis: ukrepi po Priporočilih za astmo.
- Dodatni ukrepi: izpiranje nosu s fiziološko raztopino ali sprejem, izogibanje alergenom, iskanje nefarmakoloških razlogov za neurejenost astme in rinitisa, komorbidnosti.
- Pri trajnem rinitisu vselej obravnava pri ORL, priporočljivo tudi pri težjem intermitentnem rinitisu.
- Bolnika poslati k alergologu zaradi odločitve za specifično imunoterapijo (SIT):
 - ob le delnem uspehu medikamentnega zdravljenja (prej izključiti strukturne spremembe v nosu);
 - če za dobro obvladovanje alergijskega rinitisa potrebujemo veliko zdravil, astma pa je blaga;
 - ob alergijskem rinitisu in pelodni astmi.

Poslabšanje astme

Poslabšanje astme pomeni intenziviranje simptomov, poslabšanje pljučne funkcije in povečanje njene variabilnosti. Po navadi se bolezen slabša v dnevih (1–7 dni). Približno 10 % poslabšanja je nenadnih.⁸¹ Poslabšanje astme lahko ogrozi življenje.

Astma se poslabša pri odraslih v 40–50 %, pri otrocih pa v vsaj 80 % zaradi virusne okužbe dihal. Astma se poslabša, če bolnik preneha prejemati preprečevalna zdravila ali jih prejema v premajhnem odmerku.⁸² Poslabšanje astme nastopi ob večji izpostavljenosti alergenom ali onesnaževalcem ozračja (cigaretni dim, smog).⁸³ Izjema je poklicna astma, ki se poslabša že ob zelo majhnih koncentracijah poklicnega alergena. Alergeni v hrani so le izjemoma vzrok za poslabšanje astme.

Prepoznanje poslabšanja astme

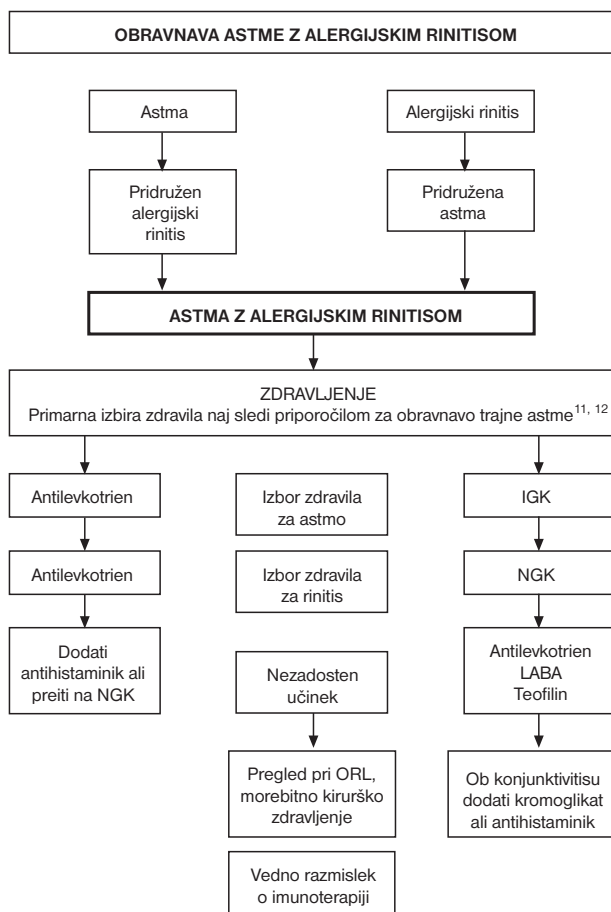
Simptomi in znaki, ki se pojavijo na novo ali se okrepijo: tiščanje v prsih, dražec kašelj, težko dihanje, piskanje, nočna prebujanja zaradi kašlja ali dušenja, simptomi pri telesni dejavnosti, manjšanje telesne zmogljivosti. Poslabšanje pljučne funkcije: zmanjšanje FEV1 (spirometrija) ali največjega pretoka (merjeno s PEF metrom) ali večanje razlike med največjo in najmanjšo vrednostjo, ki jo bolnik izmeri v enem dnevu. Poveča se poraba olajševalnih zdravil.

Načela klasifikacije poslabšanja astme

Poglavitno merilo za oceno teže poslabšanja je pljučna funkcija. Idealna je spirometrija (FEV1). Če bolnik spremlja aktivnost astme s PEF, je tudi sprememba PEF dober kazalec stopnje poslabšanja. Ocena je zanesljiva, če izmerimo PEF med poslabšanjem na bolnikov PEF meter in vrednost primerjamo z bolnikovo najboljšo vrednostjo. Enkratna meritev PEF in primerjava s predvideno normo je manj zanesljivo merilo za oceno stanja poslabšanja.

Načela ambulantnega ali hospitalnega zdravljenja poslabšanja astme

Temeljno zdravilo je agonist beta2 adrenergičnih receptorjev. Praviloma ga bolnik prejema iz pršilnika, ob hudih poslabšanjih le z velikim nastavkom tudi do 1 vdih na minuto.⁸⁴ Uporaba nebulizatorjev nima prednosti pred pršilnikom, pač pa je pri nebulizatorju večja verjetnost neugodnih učinkov.⁸⁵ Parenteralno zdravljenje (adrenalin 0,3–0,5 mg i. m. ali salbutamol v obliki intravenske injekcije – 4 µg/kg telesne teže) uporabimo le v primeru življenje ogrožujoče astme, če se ne odzove na inhalacije agonista beta2. Pri hudem poslabšanju astme je zaradi sinergističnega delovanja koristno dodati parasimpatikolitik (inhalaciji agonista beta2 dodamo 2 ml raztopine Berodual® ali izmenja je na pol minute bolnik inhalira iz pršila agonist beta2 in Berodual®.^{86,87} Kisik damo vsem bolnikom z izpolnjenim merilom težkega/življenje ogrožujočega poslabšanja astme in bolnikom s saturacijo pod 92 %. Vzdržujemo 95-odstotno zasičenost arterijske krvi s kisikom. Kisik damo preko nosnega katetra 6 l/minu-



Sl. 2. Astma s pridruženim rinitisom. IGK – inhalacijski glukokortikoid, NGK – nosni glukokortikoid, LABA – dolgodelujoči agonist receptorjev beta.

to. Če uporabimo masko, naj bo ta vsaj 35 % maska venti. Sistemske (peroralne) glukokortikoide damo vedno pri težkem ali življenje ogrožujočem poslabšanju, po navadi pa tudi pri zmernem poslabšanju. Prvi dan damo praviloma metilprednizolon (32–128 mg) v obliki tablet,⁸⁸ 16- do 64-miligramski dnevni odmerek nadaljujemo do stabilizacije bolezni in pljučne funkcije. Taki odmerki v obdobju, krajšem kot 3 tedne, so varni in jih lahko ukinemo nenadoma.⁸⁹ Aminofilin dodamo le pri življenje ogrožujočem zdravljenju (5 mg/kg v počasni i.v. injekciji vsakih 8 ur ali v infuziji), ob tem pa moramo skrbno nadzirati EKG.⁹⁰ Pač pa študije pokažejo učinkovitost dodatka magnezijevega sulfata, 2 g i. v. v 20 minutah pri težkem poslabšanju astme. To zdravljenje naj se izvaja pri bolnikih, sprejetih na intenzivni oddelek.⁹⁰

Diagnostični postopki

Pri bolniku s težkim/življenje ogrožujočim poslabšanjem astme ali kadar je saturacija krvi s kisikom $\leq 92\%$, je treba narediti plinsko analizo arterijske krvi.⁹¹ Zaradi diferencialnodiagnostičnih možnosti (pnevmotoraks, kardiogeni pljučni edem, pljučna embolija, pljučnica, atelektaza) je potrebno bolnika z izpolnjenimi merili za težko/življenje ogrožujoče poslabšanje astme rentgensko slikati. Preveriti je treba koncentracijo kalija (zmanjšujejo jo agonisti beta2, teofilin, glukokortikoidi, poviša pa acidoza). Pri starejših bolnikih je potrebno narediti EKG.

Življenje ogrožujoče poslabšanje astme

Merila: apatija, izčrpanost. Tih prsni koš pri avskultaciji, bradikardija, frekvenca dihanja $> 40/\text{minuto}$, ali bradipneja ali paradoksno dihanje. Paradoksni pulz $> 15\text{ mm Hg}$ in PEF ali FEV1 manjši od 33 procentov najboljše (predvidene) vrednosti. Zdravljenje: kisik, agonist beta2 adrenergičnih receptorjev (20–40 vdihov), 1 vdih na minuto do izboljšanja, v kombinaciji s parasimpatikolitičnim. Ob slabem odzivu na inhalacijski bronhodilatator damo 0,5 mg adrenalina i. m. Takoj damo 64 mg metilprednizolona p.o. (izjemoma parenteralno). Takojšnja hospitalizacija. Med prevozom v bolnišnico mora bolnik prejemati kisik in inhalirati bronhodilatator. Nadzor zdravljenja: meritev PEF na 20 minut, pulzna oksimetrija, plinska analiza arterijske krvi, meritev frekvenca dihanja in srčnega utripa, meritev serumske koncentracije kalija.

Merila za hospitalizacijo

Merila za napotitev v bolnišnico na dan poslabšanja: življenje ogrožujoče poslabšanje astme, težko poslabšanje, ki se ne izboljša po začetnem zdravljenju, hudo poslabšanje, ki je nastopilo popoldne, pred prazniki ali vikendom, hude težave z dihanjem, ki trajajo že več kot 1 noč, izkušnje, da je pri konkretnem bolniku poslabšanje astme po navadi treba zdraviti hospitalno, v anamnezi mehanično predihavanje, spremljajoča težja pljučna, srčna ali psihiatrična bolezen ali socialne razmere. Zdravljenje poslabšanja astme v bolnišnici temelji na pogostih meritvah PEF (sprva na 20 minut, nato na 1 uro). *Odpust iz bolnišnice.* Bolnika odpustimo, ko so simptomi umirjeni

in ni nič nočnih prebujanj *oziroma dosežemo za posameznika optimalno stabilnost bolezni* in pri FEV1 ali PEF $> 80\%$ najboljše ter variabilnost $< 25\%$.⁴⁵ Ob odpustu naj bolniki prejemajo inhalacijski glukokortikoid,⁹⁴ predpis merilca PEF in pisni plan vzdrževanja zdravljenja ter ukrepanja v primeru poslabšanja. Naročilo na kontrolo k osebnemu zdravniku nekaj dni po odpustu.

Merila za premestitev na intenzivni oddelek

Bolnik je zmeden, ima znake grozeče odpovedi dihanja (paradoksno dihanje, paradoksni pulz), je izčrpan, ni izboljšanja PEF po dveh urah zdravljenja ali se hipoksemija slabša ali nastaja hiperkapnija.

Smernice za intubacijo in mehanično predihanje

Bolniku pojasnimo postopek, intubira naj izkušen zdravnik, dihalni volumen 5 do 10 ml/kg telesne teže, frekvenca vdihov 6 do 10 na minuto, pretok 40 do 80 litrov na minuto, sedacija, vzdrževanje pH nad 7,2 kPa, maksimalni inspiracijski tlak pod 50 cm vode, nadaljevanje bronhodilatacijskega zdravljenja, hitra infuzija, znak izboljšanja je zmanjševanje maksimalnega inspiracijskega tlaka, ob odpravi hiperkapnije ukiniti sedative, dovoliti spontano dihanje in bolnika čimprej ekstubirati, vsaj še 24-urni nadzor v intenzivni enoti.

Nepotrebni/škodljivi ukrepi pri poslabšanju astme

Antibiotiki (poslabšanje astme je po navadi posledica virusne okužbe), respiracijska fizioterapija (lahko poslabša astmo), inhalacija eteričnih olj, sopare (lahko poslabša astmo), mukolitiki ali ekspektoransi, sedativi in anksiolitiki. Ravno tako pri akutnem poslabšanju niso indicirani dolgodelujoči agonisti receptorjev beta in antilevkotrieni.⁹⁵

Zdravstvena vzgoja bolnikov z astmo^{97,98}

Metode zdravstvene vzgoje bolnika z astmo

- individualni pogovori, pogovori v skupini;
- stalno preverjanje znanja bolnikov;
- preverjanje učinkov pouka.

Znanja, ki naj jih osvoji bolnik z astmo

- osnove anatomije in fiziologije pljuč;
- kaj so astmatsko vnetje, bronhospazem, dražljivci, alergeni, virusi;
- zdravila za zdravljenje astme: bronhodilatatorji ali olajševalci in protivnetna zdravila ali preprečevalci (razlikovanje med njimi, zakaj preprečevalce uporabljati stalno, olajševalce pa le po potrebi, stranski učinki ...);
- posebna stanja (oblike astme, povzročene z aspirinom ali drugimi zdravili, astma med nosečnostjo, povezanost astme z rinitisom, gastroezofagealni refluks).

Veščine, ki naj jih obvlada bolnik z astmo

- pravilna uporaba zdravil v pršilih ali v prašnem stanju in drugih pripomočkov, npr. nastavka;
- pravilna uporaba merilcev pretoka, vrednotenje izmerjenih vrednosti PEF;
- prepoznavanje urejenosti astme;
- prepoznavanje zgodnjih znakov poslabšanja astme;
- samozdravljenje poslabšanj astme, razumevanje pilsnega načrta za samozdravljenje astme.

Literatura

1. Šuškovič S. AIRE raziskava v srednji in vzhodni Evropi. In: Simpozij farmakoekonomika: sestanek združenja pnevmologov Slovenije 6. in 7. april 2001, Portorož; 2001. p. 1–27.
2. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *ERJ* 1997; 10: 646–51.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; revised edition 2004. Publication No. 02-3659. Dosegljivo na: www.ginasthma.com.
4. Holgate S, Golden M, Reynold A, et al. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S18–36.
5. Jenkins C, Costello J, Hodge J. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004; 328: 434.
6. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–38.
7. Ludviksdottir D, Janson C, Hogman M, Hedenstrom H, Bjornson E, Boman G. Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma. *BHR-Study Group. Respir Med* 1999; 93: 552–6.
8. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *NEJM* 2005; 352: 2163–73.
9. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradling P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715–21.
10. Gotzsche PC, Johansen HK, Burr ML, Hammarquist C. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD001187.
11. Ford E. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 897–909.
12. Livingston E, Thomson NC, Chalmers GW. Impact of smoking on asthma therapy: a critical review of clinical evidence. *Drugs* 2005; 65: 1521–36.
13. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001186.
14. Eisner MD, Katz PP, Lactao G, Iribarren C. Impact of depressive symptoms on adult asthma outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 566–74.
15. Allen D, Bielory L, Szeffler S. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S1–40.
16. Townsend A, Hunt K, Wyke S. Managing multiple morbidity in mid-life. *BMJ* 2003; 327: 837–41.
17. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59–65.
18. Johnson M. The beta-Adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: S146–S153.
19. Spina D, Page CP, O'Connor BJ. β_2 adrenoceptor agonists. In: Spina D, Page CP, Metzger, O'Connor BJ. *Drugs for the treatment of respiratory diseases*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.
20. Barnes PJ. Effect of beta-agonists on inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S10–17.
21. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effect of short- and long-acting inhaled beta2-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997; 10: 1483–8.
22. Fuglsang G, Vikre-Jorgensen J, Agertoft L, Pedersen S. Effect of salmeterol treatment on nitric oxide level in exhaled air and dose-response to terbutaline in children with mild asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 314–21.
23. Anderson GP, Lindén A, Rabe KF. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? *Eur Respir J* 1994; 7: 569–78.
24. Coulson FR, Fryer AD. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol Ther* 2003; 98: 59–69.
25. Boulet LP, Cartier A, Milot J, Côté J, Malo JL, Laviolette M. Tolerance to the protective effects of salmeterol on methacholine-induced bronchoconstriction: influence of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1998; 11: 1091–7.
26. Kalra S, Swystun VA, Bhagat R, Cockcroft DW. Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1996; 109: 953–6.
27. Salpeter SR, Ormiston, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular β_2 -agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004; 140: 802–13.
28. Shelley R, Salpeter SR, Nicholas S, Buckley NS. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144: 904–12.
29. Barnes PJ. Glucocorticosteroids. In: Spina D, Page CP, Metzger, O'Connor BJ. *Drugs for the treatment of respiratory diseases*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. p. 32–51.
30. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002314.
31. Dahlén SE. Treatment of asthma with antileukotrienes: First line or last resort therapy? *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 40–56.
32. O'Byrne PM. Drugs affecting the synthesis and action of leukotrienes. In: Spina D, Page CP, Metzger, O'Connor BJ. *Drugs for the treatment of respiratory diseases*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. p. 124–32.
33. Drazen JM, Yandava CN, Dubé L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nature Genet* 1999; 22: 185–90.
34. Lima JJ, Zhang S, Grant A, Shao L, Tantisira KG, Allayee H, et al. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 379–85.
35. Tang ML, Wilson JW, Stewart AG, Royce SG. Airway remodelling in asthma: Current understanding and implications for future therapies. *Pharmacol Ther* 2006; [Epub ahead of print].
36. Inman M. Is there a place for anti-remodelling drugs in asthma which may not display immediate clinical efficacy? *Eur Respir J* 2004; 24: 1–2.
37. Lim KG. What role for theophylline in asthma? *Postgrad Med* 2004; 116: 60.
38. Niven AS, Argyros G. Alternate treatments in asthma. *Chest* 2003; 123: 1254–65.
39. Udem BJ. Pharmacotherapy of asthma. In: Brunton, Lazo, Parker: Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. McGraw-Hill; 2006.
40. Sole M, Matz J, Townley MR, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18: 254–61.
41. 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: 2163–73.
42. Carter ER, Ananthakrishnan M. Adherence to montelukast versus inhaled corticosteroids in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 301–4.
43. Krishnan A, Riekert A, McCoy V, et al. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1281–5.
44. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1016–8.
45. Nick A. Inhaled corticosteroids in the treatment of asthma. In: Gibson PG, ed. *Evidence based respiratory medicine*. Blackwell Publishing; 2005.
46. McIvor R, Pizzichini E, Turner M. Potential masking effect of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 924–30.

47. Jackson CM, Lipworth B. Benefit-risk assessment of long-acting beta2-agonists in asthma. *Drug Safety* 2004; 27: 243–70.
48. Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD002314.
49. Ducharme F, Schwartz Z, Hicks G, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD003133.
50. Drazen JM, Israel E, Obyrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340: 197–206.
51. Storms W, Chervinsky P, Ghannam AF, Bird S, Hustad CM, Edelman JM; Challenge-Rescue Study Group. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respir Med* 2004; 98: 1051–62.
52. Ilowite J, Webb R, Friedman B, Kerwin E, Bird SR, Hustad CM, Edelman JM. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 641–8.
53. Bjerner L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003; 327: 891–7.
54. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Neale N, Parker D, et al. Comparison of asthma treatment given in addition to inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness. *Eur Respir J* 2006; 27: 1144–51.
55. Ram FS, Cates CJ, Ducharme FM. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25: CD003137.
56. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, Chinchilli VM, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 1519–28.
57. Zeiger RS, Bird SR, Kaplan MS, Schatz M, Pearlman DS, Orav EJ, Hustad CM, Edelman JM. Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2005; 118: 649–57.
58. Szefer SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 233–42.
59. Jayaram L, Pizzichini E, Lemiere C, Man SF, Cartier A, Hargreave FE, Pizzichini MM. Steroid naive eosinophilic asthma: anti-inflammatory effects of fluticasone and montelukast. *Thorax* 2005; 60: 100–5.
60. Palmqvist M, Bruce C, Sjostrand M, Arvidsson P, Lotvall J. Differential effects of fluticasone and montelukast on allergen-induced asthma. *Allergy* 2005; 60: 65–70.
61. Overbeek SE, O'Sullivan S, Leman K, Mulder PG, Hoogsteden HC, Prins JB. Effect of montelukast compared with inhaled fluticasone on airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1388–94.
62. Kanniess F, Richter K, Bohme S, Jorres RA, Magnussen H. Montelukast versus fluticasone: effects on lung function, airway responsiveness and inflammation in moderate asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 853–8.
63. Meltzer EO, Lockey RF, Friedman BF, Kalberg C, Goode-Sellers S, Srebro S, et al. Fluticasone Propionate Clinical Research Study Group. Efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for maintenance treatment of persistent asthma. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 437–45.
64. Busse W, Raphael GD, Galant S, Kalberg C, Goode-Sellers S, Srebro S, et al. Fluticasone Propionate Clinical Research Study Group. Low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for first-line treatment of persistent asthma: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 461–8.
65. Strauch E, Moske O, Thoma S, Storm Van's Gravesande K, Ihorst G, Brandis M, Kuehr J. A randomized controlled trial on the effect of montelukast on sputum eosinophil cationic protein in children with corticosteroid-dependent asthma. *Pediatr Res* 2003; 54: 198–203.
66. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204–10.
67. Ghiro L, Zanconato S, Rampon O, Piovan V, Pasquale MF, Baraldi E. Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Eur Respir J* 2002; 20: 630–4.
68. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, Lier PA, Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 221–3.
69. Marks NA, Ind PW. Novel therapies in asthma: long-acting beta2-agonists/inhaled corticosteroids. In: Gibson PG, ed. *Evidence based respiratory medicine*. Blackwell Publishing; 2005.
70. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M, Bateman ED; International Study Group. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003; 97: 234–41.
71. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1088–95.
72. Ducharme F, Schwartz Z, Hicks G, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD003133.
73. Dupont L, Potvin E, Korn D, Lachman A, Dramaix M, Gusman J, Pêche R; Singulairas Complementary Therapy to Fixed Association in Real life Study Group. Improving asthma control in patients suboptimally controlled on inhaled steroids and long-acting beta2-agonists: addition of montelukast in an open-label pilot study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 863–9.
74. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 415–9.
75. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 636–42.
76. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251–6.
77. EBM Guidelines 27. 4. 2006.
78. Košnik M, Noč M. Astma, ishemična bolezen srca in prejemanje aspirina: predlog slovenskih usmeritev. In: Košnik M. *Aspirinska intoleranca in rinitis: zbornik prispevkov*; 2006.
79. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practise. *BMJ*; 328: 434.
80. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD002992.
81. Barr RG, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. Sudden-onset asthma exacerbations: clinical features, response to therapy, and 2-week follow-up. Multicenter Airway Research Collaboration (MARC) investigators. *Eur Respir J* 2000; 15: 266–73.
82. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999; 353: 364–9.
83. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225–9.
84. Fitzgerald M. Acute asthma. Extracts from »Clinical evidence«. *BMJ* 2000; 323: 841–5.
85. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Handeles L. Emergency department treatment of severe asthma. Metered dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993; 103: 665–72.
86. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1862–8.
87. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma. A pooled analysis of three trials. *Chest* 1998; 114: 365–72.

88. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD002178.
89. Hatton MQ, Vathenen AS, Allen MJ, Davies S, Cooke NJ. A comparison of 'abruptly stopping' with 'tailing off' oral corticosteroids in acute asthma. *Respir Med* 1995; 89: 101–4.
90. Rowe BH. Asthma: Acute exacerbations. In: Gibson PG, ed. *Evidence based respiratory medicine*. Blackwell Publishing; 2005. p. 128.
91. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gasses and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patients outcome. *JAMA* 1983; 259: 2043–6.
92. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 271–5.
93. Grunfeld A, Fitzgerald JM. Discharge considerations in acute asthma. *Can Respir J* 1996; 3: 322–4.
94. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, et al. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 2119–26.
95. Rowe BH. Asthma: Acute exacerbations. In: Gibson PG, ed. *Evidence based respiratory medicine*. Blackwell Publishing; 2005. p. 128.
96. Partridge MR, Van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulmonary Medicine* 2006; 6: 13.
97. Reddel HK, Barnes DJ, on behalf of the Exacerbation Advisory Panel. Pharmacological strategies for selfmanagement of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 28: 182–99.
98. Kadivec S, Košnik M. Kako doseči partnersko sodelovanje s pacientom z astmo. *Obzor Zdr N* 2006; 40: 215–22.

Prispelo 2007-03-22, sprejeto 2007-05-08