

Vloga meritev dušikovega oksida v izdihanem zraku pri obravnavi bolnikov s poslabšanjem astme

The impact of fraction of exhaled nitric oxide measurements in patients with asthma exacerbation

Majda Drnovšek Kaljanac

*Pljučni oddelek,
Bolnišnica Topolšica,
Topolšica 61,
3326 Topolšica*

Korespondenca/

Correspondence:

Majda Drnovšek
Kaljanac, Bolnišnica
Topolšica, Topolšica 61,
3326 Topolšica

Ključne besede:

eozinofilno vnetje,
oblike astme, frakcija
dušikovega oksida v
izdihanem zraku, akutna
dihalna odpoved, rinitis

Key words:

eosinophilic
inflammation, forms
of asthma, fraction of
exhaled nitric oxide,
acute respiratory failure,
rhinitis

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 748–57

Prispelo: 19. okt. 2010,
Sprejeto: 1. jul. 2011

Izvilleček

Izhodišča: Meritev deleža dušikovega oksida v izdihanem zraku (FE_{NO}) je dostopen, hiter, ne-invaziven ter lahko ponovljiv test za ugotavljanje eozinofilnega vnetja v dihalih.

Namen: Z raziskavo smo želeli določiti strukturo meritev FE_{NO} pri bolnikih s poslabšanjem astme in ugotoviti značilnosti astme, pri kateri je FE_{NO} dober kazalnik poslabšanja astme.

Metode: V prospektivno raziskavo smo vključili 92 bolnikov s poslabšanjem astme v starosti 17–83 let. Bolnike smo razdelili v 3 skupine glede na območja FE_{NO} : > 50 ppb, $25–50$ ppb in < 25 ppb. Opravili smo analizo glede na starost, spol, obliko astme, prisotnost akutne dihalne odpovedi (ADO), rinitisa, povprečne vrednosti FE_{NO} , FEV_1 , PEF, T.I. in način zdravljenja. Rezultate smo primerjali s povprečnimi vrednostmi FE_{NO} , FEV_1 , PEF in T.I. med skupinama s $FE_{NO} > 50$ ppb in < 25 ppb ter s kontrolno skupino 27 zdravih odraslih.

Rezultati: Bolnikov s $FE_{NO} > 50$ ppb je bilo 34 (37 %), od tega 17 žensk in 17 moških. Alergijsko astmo je imelo 19 bolnikov (56 %), ADO 2 bolnika (6 %), astmo z rinitisom pa 8 bolnikov (24 %). Bolnikov s $FE_{NO} < 25$ ppb je bilo 33 (36 %), 25 žensk (76 %) in 8 moških (24 %). Nealergijsko astmo je imelo 23 bolnikov (70 %), ADO 6 (18 %), astmo z rinitisom pa 2 bolnika (6 %). Statistično značilno nižje vrednosti FEV_1 in PEF so imeli bolniki s $FE_{NO} < 25$ ppb v primerjavi z bolniki s $FE_{NO} > 50$ ppb ($p < 0,005$) in zdravimi odraslimi ($p = 0,000$).

Zaključki: Obstaja razlika v spolu, obliki astme, prisotnosti rinitisa, resnosti astme in v zdravljenju med bolniki s $FE_{NO} > 50$ ppb in < 25 ppb ob poslabšanju astme.

Abstract

Background: Fraction of exhaled nitric oxide measurements (FE_{NO}) is accessible, a fast, non-invasive, highly repeatable test for determining eosinophilic airway inflammation.

Purpose: The objective of this prospective study is to determine the structure of FE_{NO} measurements in patients with asthma exacerbation and characteristics of asthma with FE_{NO} as a good indicator of asthma exacerbation.

Methods: This study included 92 patients with asthma exacerbation, aged from 17 to 83 years. Patients were distributed into 3 groups with respect to FE_{NO} range: $FE_{NO} > 50$ ppb, FE_{NO} between 25 and 50 ppb, $FE_{NO} < 25$ ppb. Analyses by age, sex, form of asthma, presence of acute respiratory failure (ARF), rhinitis and treatment were conducted. Mean values of FE_{NO} , FEV_1 , PEF, T.I. were calculated. The results with mean FE_{NO} , FEV_1 , PEF, T.I. values were compared between 3 groups: $FE_{NO} > 50$ ppb, $FE_{NO} < 25$ ppb and control group of 27 healthy adults.

Results: 34 patients (37 % of all) were in $FE_{NO} > 50$ ppb group; 17 females, 17 males. Allergic asthma was found in 19 patients (56 %), 2 patients (6 %) had ARF, asthma with rhinitis was found in 8 patients (24 %). 33 patients (36 % of all) were in the $FE_{NO} < 25$ ppb group; 25 females (76 %), 8 males (24 %). 23 patients (70 %) suffered from nonallergic asthma, ARF was found in 6 patients (18 %), and asthma with rhinitis in 2 patients (6 %). Compared to patients with FE_{NO} values higher than 50 ppb, the results showed statistically significantly lower FEV_1 and PEF values in patients with $FE_{NO} < 25$ ppb ($p < 0,005$) and in healthy adults ($p = 0,000$).

Conclusions: There are differences in sex, form of asthma, presence of rhinitis, burden of asthma and treatment between patients with $FE_{NO} > 50$ ppb and $FE_{NO} < 25$ ppb.

Uvod

Dušikov oksid je endogena regulatorna molekula, ki nastaja v telesu iz L-arginina preko encima NO sintaze.^{1,2,3} Uravnava neadrenergično, neholinergično nevrotransmisijo in relaksacijo gladkih mišic.¹ V zgodnjih 90. letih prejšnjega stoletja so ugotovili, da imajo bolniki z astmo visoke vrednosti dušikovega oksida v izdihanem zraku.^{1,4-6}

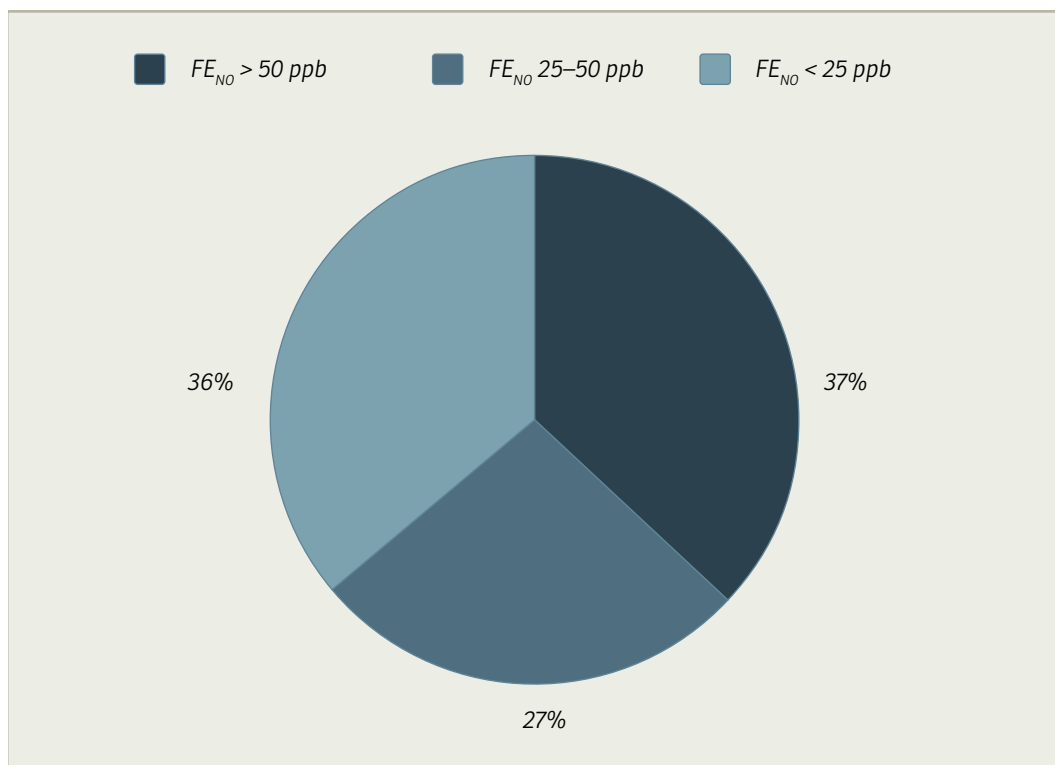
Meritev deleža dušikovega oksida v izdihanem zraku (FE_{NO}) je dostopen, hiter, enostaven, neinvaziven, lahko ponovljiv in ambulantno izvedljiv test za ugotavljanje vnetja v dihalnih poteh.^{4,7-11} Je v tesni korelaciji z bronhialno preodzivnostjo, eozinofilijo v vzorcih bronhialne biopsije, bronhoalveolarnem izpirku, periferni krvi in v induciranjem izmečku ter je dober pokazatelj eozinofilnega vnetja dihalnih poti.^{1,3,5,9} Visoke vrednosti FE_{NO} nam lahko pomagajo pri razlikovanju eozinofilnega od neeozinofilnega vnetja. Ker je pri eozinofilnem vnetju zdravljenje s steroidi učinkovito, lahko z meritvami FE_{NO} ugotavljamo in spremljamo učinkovitost zdravljenja s steroidi.¹ Avtorji so ugotavljali višje vrednosti FE_{NO} pri moških, pri bolnikih z atopijo in pri bolnikih z astmo z alergijskim rinitisom.^{2,3,7,12-15}

Raziskave so potrdile visoko diagnostično vrednost meritev FE_{NO} v primerjavi s standardnimi testi za razlikovanje astme od drugih vzrokov kašlja in dispneje.^{2,3,9,10,16} Porast FE_{NO} je dober napovednik poslabšanja astme.^{1,2,3,17,18} FE_{NO} poraste pri nenadzorovani astmi in se zniža ob zdravljenju s steroidi.^{3,4,7,12,18,19} Pri vodenju astme test s pridom uporabljamo pri določanju optimalnega odmerka inhalacijskega kortikosteroida (ICS) in ugotavljanju adherence za zdravljenje.^{2,19-21} FE_{NO} je lahko povešan pri bolnikih z atopijo, alergijskim rinitisom in eozinofilnim bronhitisom brez astme.^{4,22,23}

Pri tolmačenju meritev FE_{NO} moramo upoštevati anamnezo, simptome, klinično sliko, preiskavo pljučne funkcije in vpliv zdravljenja.^{1,24}

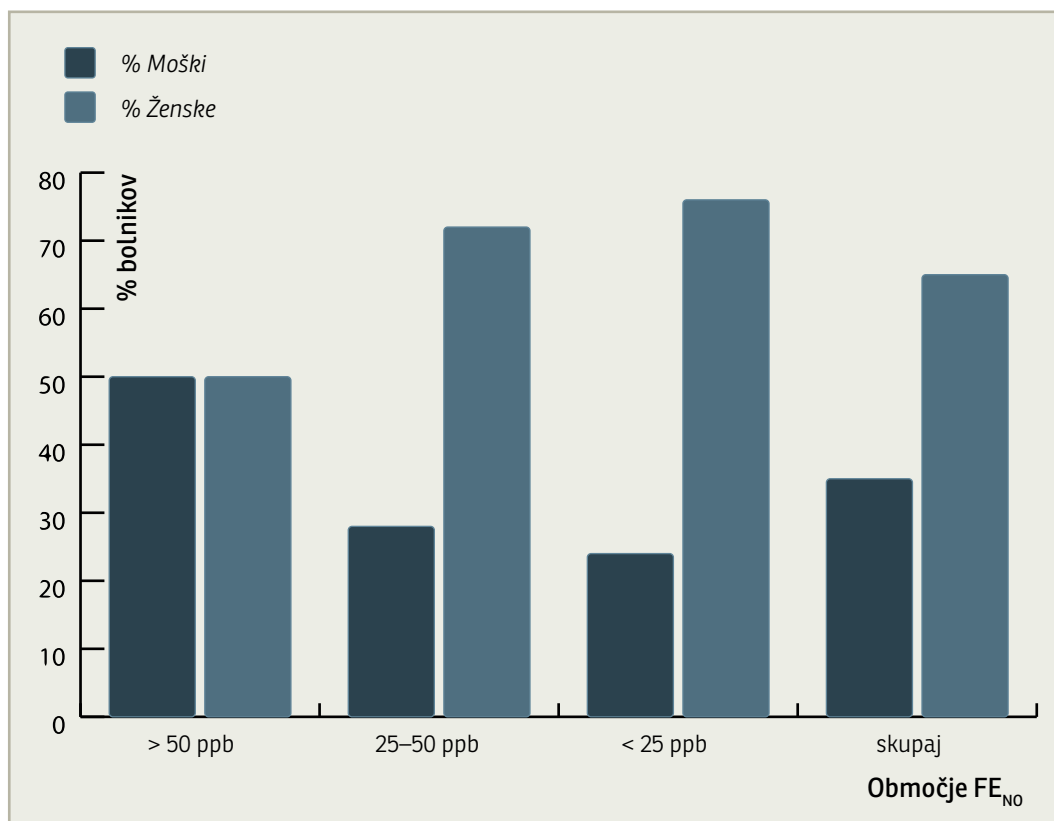
Danes imamo na voljo prenosne analizatorje na osnovi elektrokemijskega senzorja,² katerih meritve so v dobri korelaciji z uveljavljenimi laboratorijskimi analizatorji na osnovi hemilumiscence,²⁵ kar tudi omogoča njihovo široko uporabnost.

Z raziskavo smo želeli ugotoviti strukturo vrednosti FE_{NO} pri naših bolnikih s poslabšanjem astme. Pri katerih bolnikih je FE_{NO} dober pokazatelj poslabšanja astme? Kakšne so razlike v spolu, starosti, značil-



Slika 1: Delež bolnikov s poslabšanjem astme v različnih območjih FE_{NO} . FE_{NO} : delež dušikovega oksida v izdihanem zraku; ppb: pars per bilion.

Slika 2: Delež bolnikov glede na spol v posameznih območjih FE_{NO} in skupaj. FE_{NO} : delež dušikovega oksida v izdihanem zraku; ppb: pars per billion.



nosti astme, pljučni funkciji in v zdravljenju pri bolnikih, ki imajo ob poslabšanju astme povišane vrednosti FE_{NO} in pri bolnikih, ki imajo ob poslabšanju nizko vrednost FE_{NO} ?

Preiskovanci in metode

V prospektivni raziskavi smo obravnavali 92 bolnikov s poslabšanjem astme, pri katerih smo kot vzrok poslabšanja izključili okužbo dihal. Bolniki so bili stari od 17 do 83 let, povprečno 53 ± 16 let. Opravili smo meritve FE_{NO} , največjega ekspiratornega pretoka (PEF), forsirane vitalne kapacitete (FVC), forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi (FEV_1), razmerje FEV_1/FVC (t.i. Tiffenaujev indeks, T.I.), zabeležili simptome, redno zdravljenje, potrebo po olajševalcu, obliko astme, prisotnost rinitisa, opravili oksimetrijo na prstu in v primeru znižane nasičenosti arterijske krvi $\leq 93\%$ tudi plinsko analizo arterijske krvi.

Bolnike smo razdelili v 3 skupine glede na območja FE_{NO} (> 50 ppb, 25–50 ppb in < 25 ppb) ter opravili analize glede na starost, spol, obliko astme, prisotnost akutne dihalne odpovedi in rinitisa, povprečne vrednosti FE_{NO} , FEV_1 , PEF, T.I. in način zdra-

vljenja. Rezultate smo primerjali s kontrolno skupino 27 zdravih odraslih, starih 19–50 let, povprečno 39 ± 9 let.

Meritve FE_{NO} smo opravili z napravo Niox Mino švedskega proizvajalca Aerocrine.

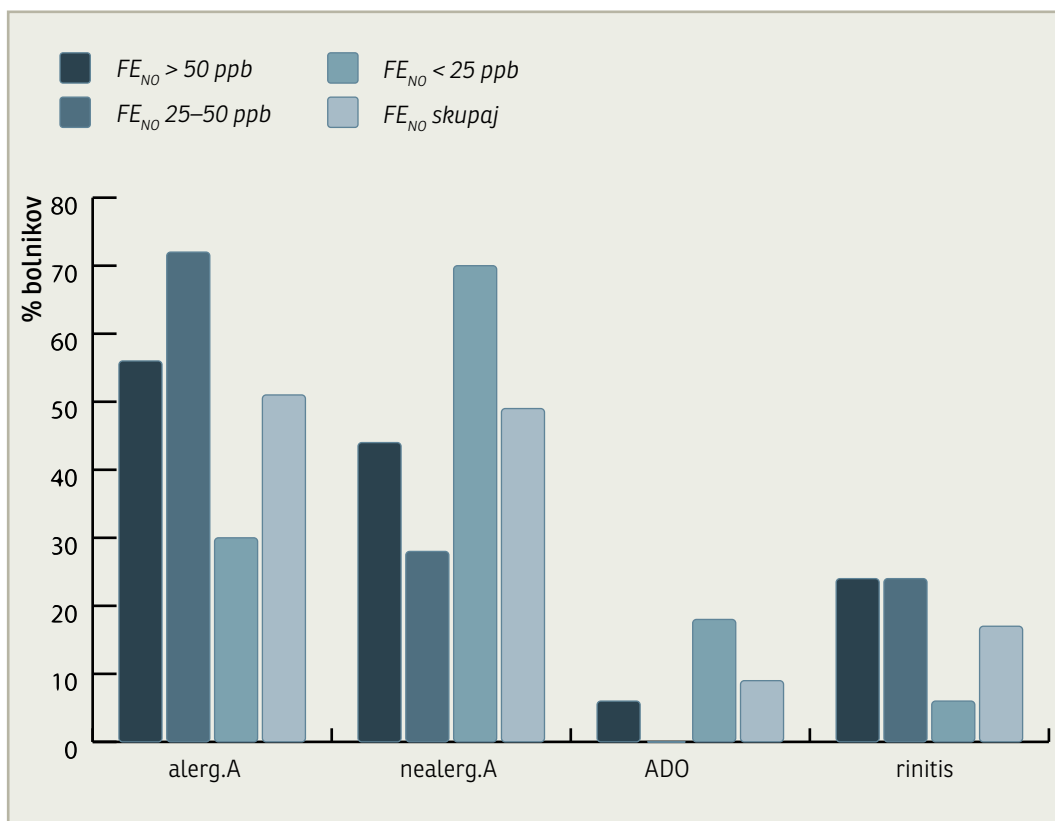
Poslabšanje astme smo ocenjevali v skladu s smernicami Global Initiative for Asthma (GINA).²⁶ Merila za ocenjevanje poslabšanja so bila: poslabšanje simptoma težke sape, nočna prebujanja, kašelj, piskanje, stiskanje v prsih, povečana uporaba hitro delujočega β_2 -agonista in/ali zmanjšanje FEV_1 in PEF na manj kot 80 % referenčne ali bolnikove najboljše vrednosti.

Za izračunavanje srednjih vrednosti, standardnih odklonov in testiranje razlik smo uporabili računalniški statistični program STATA (STATA Corporation, Texas, ZDA).

Določali smo srednje vrednosti s standardnimi odkloni za FE_{NO} , FEV_1 , PEF in T.I. pri vseh bolnikih s poslabšanjem astme in pri bolnikih v posameznih skupinah.

Testirali smo razlike v starosti, FE_{NO} , FEV_1 , PEF in T.I. med skupino bolnikov, ki so imeli ob poslabšanju astme $FE_{NO} > 50$ ppb in med skupino bolnikov, ki so imeli ob

Slika 3: Delež bolnikov glede na obliko astme, prisotnost akutne dihalne odpovedi in rinitisa v posameznih območjih FE_{NO} in skupaj. *alerg. A:* alergijska astma; *nealerg. A:* nealergijska astma; *ADO:* akutna dihalna odpoved; FE_{NO} : delež dušikovega oksida v izdihanem zraku; *ppb:* pars per billion.



poslabšanju astme $FE_{NO} < 25$ ppb. Obe skupini smo primerjali z zdravimi odraslimi. Testirali smo tudi razlike v srednji vrednosti FE_{NO} med moškimi in ženskami ter med bolniki z alergijsko in nealergijsko astmo. Za testiranje razlik smo uporabili t-test dvojic.

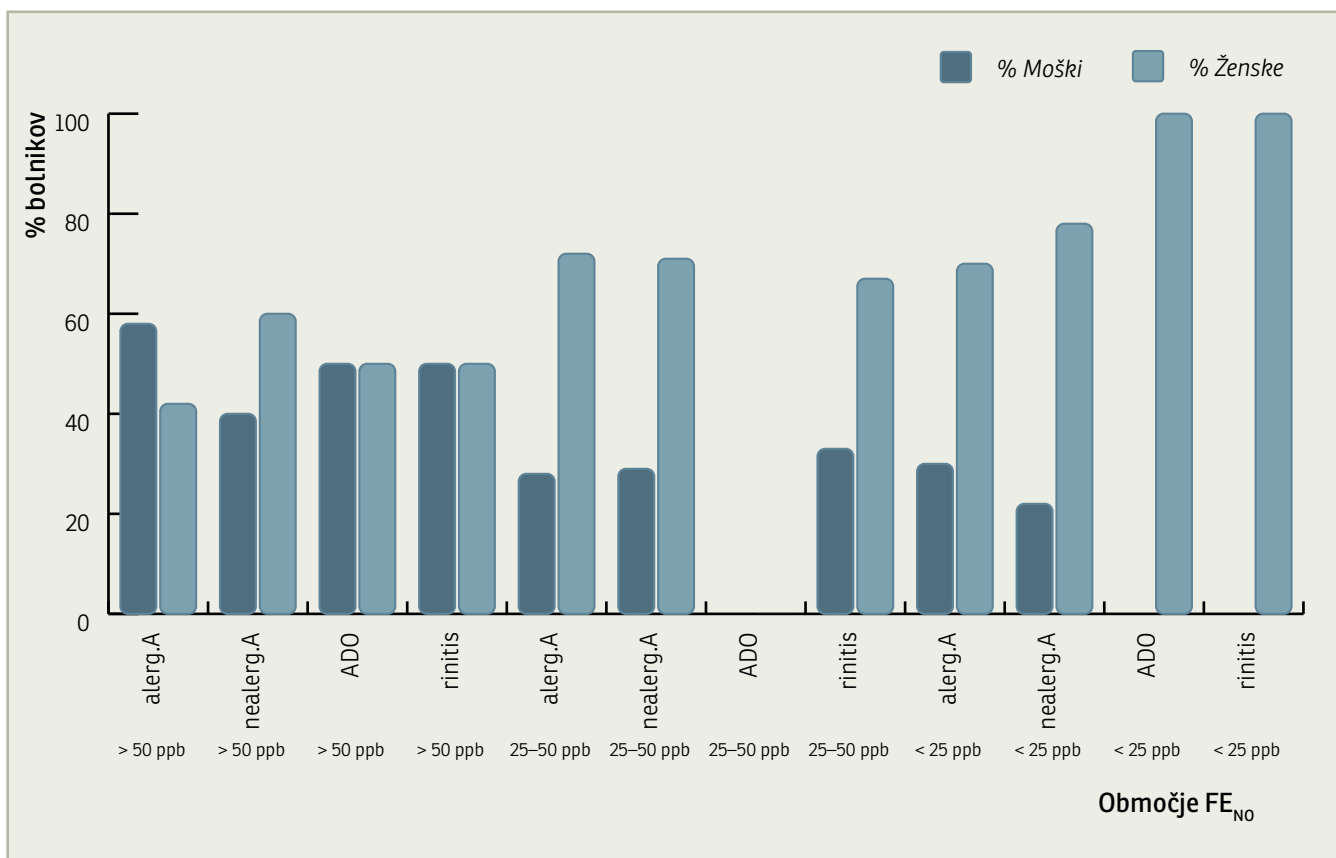
Rezultati

Med 92 bolniki s poslabšanjem astme je bilo 60 žensk (65 %) in 32 moških (35 %). Alergijsko astmo je imelo 47 bolnikov (51 %), nealergijsko astmo 45 bolnikov (49 %). ADO smo ugotavljali pri 8 bolnikih (9 %), astmo z rinitisom pri 16 bolnikih (17 %).

V skupini bolnikov, ki so imeli ob poslabšanju astme $FE_{NO} > 50$ ppb, je bilo 34 bolnikov (37 %), starih 17–81 let, povprečno 54 ± 18 let. Žensk je bilo 17 (50 %), moških prav tako 17 (50 %). Alergijsko astmo je imelo 19 bolnikov (56 %), od tega 11 moških (58 %) in 8 žensk (42 %). Nealergijsko astmo je imelo 15 (44 %) bolnikov, od teh 9 žensk (60 %) in 6 moških (40 %). ADO smo ugotavljali pri 2 bolnikih (6 %), pri 1 moškem in 1 ženski. Astmo z rinitisom je imelo 8 bolnikov (24 %), 4 ženske in 4 moški. 4 bolniki iz te skupine (12 %) niso prejeli nobenih

zdravil, 6 bolnikov (18 %) je prejelo le β_2 -agonist po potrebi, 6 bolnikov (18 %) je prejelo inhalacijski kortikosteroid (ICS), 16 bolnikov (47 %) je prejelo kombinacijo inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega β_2 -agonista (ICS+LABA), 7 bolnikov (21 %) antilevkotrien (ATL), 3 bolniki (9 %) sistemski kortikosteroid (SCS), 3 bolniki (9 %) teofilin, 2 bolnika (6 %) pa kisik.

V skupini bolnikov, ki so imeli ob poslabšanju astme $FE_{NO} 25-50$ ppb, je bilo 25 bolnikov (27 %), starih od 34–75 let, povprečno 53 ± 12 let. Žensk je bilo 18 (72 %), moških 7 (28 %). Alergijsko astmo je imelo 18 bolnikov (72 %), od tega 13 žensk (72 %) in 5 moških (28 %). Nealergijsko astmo je imelo 7 bolnikov (28 %), od tega 5 žensk (71 %) in 2 moška (29 %). Astmo z rinitisom je imelo 6 bolnikov (24 %), 4 ženske (67 %) in 2 moška (33 %). V tej skupini ni bilo bolnikov z ADO. 6 bolnikov iz te skupine (24 %) ni prejelo nobenih zdravil, samo β_2 -agonista po potrebi ni prejel nihče, 6 bolnikov (24 %) je prejelo ICS, 13 bolnikov (52 %) ICS+LABA, 9 bolnikov (36 %) ATL, 2 bolnika (8 %) SCS, 2 bolnika (8 %) teofilin, kisika pa v tej skupini ni prejel nihče.



Slika 4: Delež oblike astme, akutne dihalne odpovedi in rinitisa v odvisnosti od spola pri bolnikih s poslabšanjem astme v različnih območjih FE_{NO}. *alerg. A:* alergijska astma; *nealerg. A:* nealergijska astma; *ADO:* akutna dihalna odpoved; *FE_{NO}:* delež dušikovega oksida v izdihanem zraku; *ppb:* pars per billion.

V skupini bolnikov, ki so imeli ob poslabšanju astme FE_{NO} < 25 ppb, je bilo 33 bolnikov (36 %), starih 22–83 let, povprečno 53±17 let. Žensk je bilo 25 (76 %), moških 8 (24 %). Alergijsko astmo je imelo 10 bolnikov (30 %), od tega 7 žensk (70 %) in 3 moški (30 %). Nealergijsko astmo je imelo 23 bolnikov (70 %), od tega 18 žensk (78 %) in 5 moških (22 %). ADO smo ugotavljali pri 6 bolnikih (18 %), vse so bile ženske. Astmo z rinitisom sta imeli 2 ženski (6 %). 1 bolnik iz te skupine ni prejemal nobenih zdravil (3 %), 2 bolnika (6 %) sta prejemala samo β₂-agonist po potrebi, 3 bolniki (9 %) so prejemali ICS, 27 bolnikov (82 %) ICS+LABA, 19 bolnikov (58 %) ATL, 6 bolnikov (18 %) SCS, 5 bolnikov (15 %) teofilin, 6 bolnikov (18 %) kisik.

Delež bolnikov s poslabšanjem astme v različnih območjih FE_{NO} prikazuje Slika 1.

Delež bolnikov glede na spol v posameznih območjih FE_{NO} in skupaj prikazuje Slika 2.

Delež bolnikov glede na obliko astme, prisotnost ADO in rinitisa v posameznih območjih FE_{NO} in skupaj prikazuje Slika 3.

Delež oblike astme, ADO in rinitisa v odvisnosti od spola pri bolnikih s poslabšanjem astme v različnih območjih FE_{NO} prikazuje Slika 4.

Zdravljenje bolnikov v različnih območjih FE_{NO} prikazuje Slika 5.

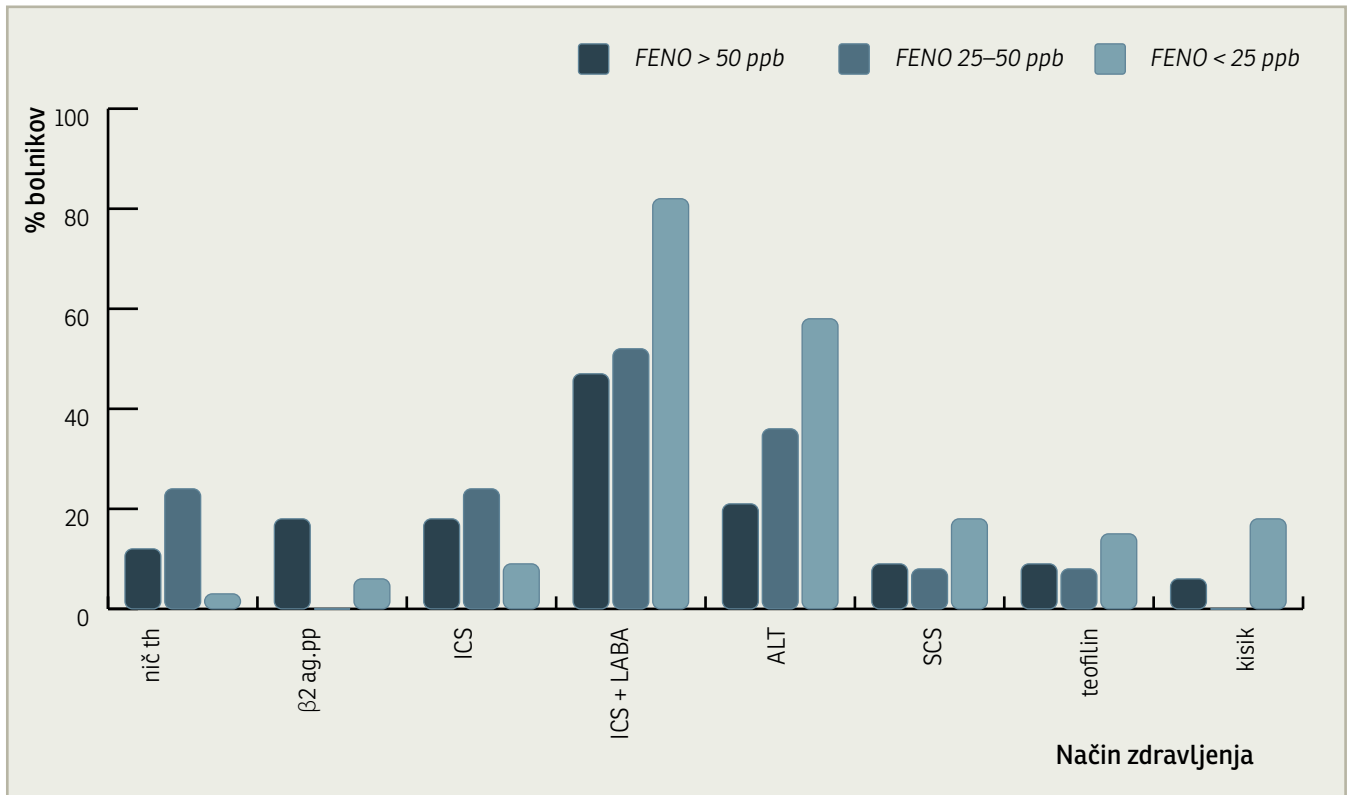
V kontrolni skupini 27 odraslih brez astme in KOPB je bilo 22 žensk (81,5 %) in 5 moških (18,5 %), starih 19–50 let, povprečno 39 ± 9 let.

Rezultati srednjih vrednosti s standardnimi odkloni za FE_{NO}, FEV₁, PEF in T.I. pri vseh bolnikih s poslabšanjem astme in pri bolnikih v posameznih območjih FE_{NO} so prikazani v Tabeli 1, pri zdravih odraslih pa v Tabeli 2.

Srednja vrednost FE_{NO} je bila pri moških 71,37 ± 64,8 ppb, pri ženskah pa 45 ± 42,04 ppb ($p < 0,05$).

Srednja vrednost FE_{NO} je bila pri bolnikih z alergijsko astmo 54,48 ± 41,15 ppb, pri bolnikih z nealergijsko astmo pa 53,84 ± 62,35 ppb ($p = 0,95$).

Testiranje razlik v FE_{NO}, FEV₁, PEF in T.I. med bolniki s FE_{NO} > 50 ppb in bolniki s FE_{NO} < 25 ppb, med bolniki s FE_{NO} > 50



Slika 5: Zdravljenje bolnikov v različnih območjih FE_{NO}. th: terapija; β2 ag. pp: β2 agonist po potrebi; ICS: inhalacijski kortikosteroid; ICS+LABA: inhalacijski kortikosteroid+dolgodelujoči β2-agonist; ALT: antilevkotrien; SCS: sistemski kortikosteroid; FE_{NO}: delež dušikovega oksida v izdihanem zraku.

ppb in zdravimi odraslimi ter med bolniki s FE_{NO} < 25 ppb in zdravimi odraslimi prikazujemo v Tabeli 3.

Pri testiranju razlik smo ugotovili:

1. statistično značilno višje vrednosti FE_{NO} pri moških v primerjavi z ženskami ($p < 0,05$);
2. statistično značilno nižje vrednosti FEV₁ ($p = 0,05$) in PEF ($p = 0,001$) pri bolnikih, ki so imeli ob poslabšanju astme vrednosti FE_{NO} < 25 ppb, v primerjavi z bolniki, ki so imeli ob poslabšanju astme vrednosti FE_{NO} > 50 ppb; razlika T.I. med tema dvema skupinama statistično ni značilna ($p = 0,3$);
3. statistično značilno nižje vrednosti FEV₁ ($p = 0,000$), PEF ($p = 0,000$) in T.I. ($p = 0,000$) pri bolnikih s FE_{NO} > 50 ppb v primerjavi z zdravimi odraslimi;
4. statistično značilno nižje vrednosti FEV₁ ($p = 0,000$), PEF ($p = 0,000$) in T.I. ($p = 0,000$) pri bolnikih s FE_{NO} < 25 ppb v primerjavi z zdravimi odraslimi;
5. razlika v FE_{NO} pri bolnikih s FE_{NO} < 25 ppb v primerjavi z zdravimi odraslimi statistično ni značilna ($p = 0,81$);

6. razlika v starosti pri bolnikih s FE_{NO} > 50 ppb v primerjavi z bolniki s FE_{NO} < 25 ppb statistično ni značilna ($p = 0,9$);
7. med bolniki z alergijsko in nealergijsko astmo nismo ugotovili statistično značilne razlike v starosti ($p = 0,52$);
8. nismo ugotovili statistično značilne razlike v srednji vrednosti FE_{NO} pri bolnikih z alergijsko in nealergijsko astmo ($p = 0,95$).

Razpravljanje

Bolnike smo razdelili v tri območja FE_{NO} na osnovi priporočil proizvajalca NIOX in NIOX MINO analizatorja Aerocrine.²⁴ Priporočila temeljijo na podatkih Taylorja DR s sodelavci¹ in razdelijo tolmačenje meritev FE_{NO} na bolnike, ki se še niso zdravili s steroidi in tiste, ki se že zdravijo s steroidi, na simptomatske in na asimptomatske bolnike.^{1,24}

Pri vseh bolnikih, pri katerih smo ugotovljali poslabšanje astme, je bilo več žensk kot moških. Razmerje med moškimi in ženskami je bilo 1:1,9. Ni bilo pomembne razlike v številu bolnikov z nealergijsko in alergijsko astmo (razmerje 1:1,04). Bolnikov z akutno

Tabela 1: Srednje vrednosti FE_{NO}, FEV₁, PEF in T.I. pri bolnikih s poslabšanjem astme v različnih območjih FE_{NO}.

Območje FE _{NO} (ppb)	Srednja vrednost FE _{NO}	Srednja vrednost FEV ₁ (liter)	Srednja vrednost PEF (l/min)	Srednja vrednost T.I. (%)
> 50	105 ± 55	2,2 ± 1,0	378 ± 147	66 ± 13
25–50	38 ± 7	2,1 ± 0,85	365 ± 111	72 ± 13
< 25	14 ± 6	1,7 ± 0,62	308 ± 95	65 ± 14
skupaj	54 ± 52	2,0 ± 0,9	350 ± 124	67 ± 14

FE_{NO}: delež dušikovega okida v izdihanem zraku; ppb: pars per bilion, FEV₁: forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi; PEF: največji ekspiratorni pretok; T.I.: Tiffenaujev indeks.

dihhalno odpovedjo je bilo 9 %, bolnikov s pridruženim rinitisom pa 17 %. Bolniki so imeli povprečno vrednost FE_{NO} 54±52 ppb.

V skupini bolnikov, ki so imeli ob poslabšanju astme FE_{NO} > 50 ppb, je bilo 37 % vseh bolnikov, enako je bilo število moških in žensk. Nekoliko več je bilo bolnikov z alergijsko astmo. Razmerje med nealergijsko in alergijsko astmo je bilo 1:1,3. Med bolniki z alergijsko astmo je bilo več moških kot žensk (razmerje Ž:M = 1:1,4). Med bolniki z nealergijsko astmo je bilo več žensk (razmerje M:Ž = 1:1,5). ADO je imelo 6 % bolnikov, enako število moških in žensk. Astmo z rinitisom je imelo 24 % bolnikov, enako število žensk kot moških. Bolniki iz te skupine so imeli statistično značilno višje vrednosti FEV₁ in PEF v primerjavi z bolniki, ki so imeli ob poslabšanju astme vrednosti FE_{NO} < 25 ppb.

Pri simptomatskih bolnikih z astmo kažejo vrednosti FE_{NO} > 50 ppb po mnenju avtorjev na eozinofilno vnetje v dihalnih poteh.^{1,24,27} Pri teh bolnikih lahko predvidevamo učinkovito zdravljenje s steroidi.^{1,24} Pri bolnikih, ki se zdravijo s steroidi in imajo simptome, moramo pri vrednosti FE_{NO} > 50 ppb preveriti zavzetost za zdravljenje, tehniko uporabe inhalacijskih zdravil, prilagoditi odmerke protivnetnega zdravila, pomisliti na stalno izpostavljenost veliki količini alergenov ter odpornost na steroide.^{1,24} V tej skupini bolnikov bi glede na raziskave drugih avtorjev, ki ugotavljajo višje vrednosti FE_{NO} pri bolniki z atopijo,^{1,5,15,22,23} pričakovali največji delež bolnikov z alergijsko astmo, vendar je bilo bolnikov z alergijsko astmo le nekoliko več. Pri tej skupini bolnikov je FE_{NO} dober pripomoček za ugotavljanje poslabšanja astme. Ne strinjamo se s trditvami nekaterih avtorjev, da je uporabnost me-

ritev FE_{NO} omejena zgolj na bolnike z alergijsko astmo.¹⁴ Eozinofilnega fenotipa astme ne moremo enačiti z atopijo. V primerjavi z bolniki, ki imajo ob poslabšanju astme vrednosti FE_{NO} < 25 ppb, je v tej skupini manj bolnikov z akutno dihalno odpovedjo in več astme z rinitisom. Zdravljenje te skupine bolnikov je bilo manj intenzivno kot zdravljenje bolnikov z vrednostjo FE_{NO} < 25 ppb. V manjšem odstotku so prejeli ICS + LABA, ALT, SCS, teofilin in kisik.

V skupini bolnikov, ki so imeli ob poslabšanju astme vrednost FE_{NO} od 25–50 ppb, je bilo 27 % vseh bolnikov; več je bilo žensk (razmerje M:Ž = 1:2,6). Več je bilo bolnikov z alergijsko astmo (razmerje nealergijska:alergijska astma = 1:2,6). Pri bolnikih z alergijsko astmo je bilo več žensk (razmerje M:Ž = 1:2,6). Pri bolnikih z nealergijsko astmo je bilo prav tako več žensk (razmerje M:Ž = 1:2,5). Bolnikov z ADO v tej skupini ni bilo. Astmo z rinitisom je imelo 24 % bolnikov, 6 žensk in 2 moška (razmerje M:Ž = 1:3). V tej skupini je bilo največ bolnikov z alergijsko astmo, delež bolnikov s pridruženim rinitisom je bil enak kot pri bolnikih s FE_{NO} > 50 ppb. Bolniki iz te skupine so prejeli v manjšem odstotku ICS + LABA, ALT, SCS in teofilin v primerjavi z bolniki s FE_{NO} < 25 ppb. Nihče ni prejel kisika.

Po mnenju drugih avtorjev moramo pri vrednostih FE_{NO} 25–50 ppb pri simptomatskih bolnikih pomisliti na okužbo kot vzrok poslabšanja ter izpostavljenost veliki količini alergenov. Vrednosti 25–50 ppb moramo tolmačiti glede na klinično sliko^{1,24} in upoštevati vpliv protivnetnega zdravljenja.

V skupini bolnikov, ki so imeli ob poslabšanju astme FE_{NO} < 25 ppb, je bilo 36 % vseh bolnikov, več je bilo žensk (M:Ž = 1:3). Več bolnikov je imelo nealergijsko ast-

Tabela 2: Spol, srednja vrednost starosti, FE_{NO}, FEV₁, PEF in T.I. pri zdravih odraslih.

	Starost, leta	Število moških	% moških	Število žensk	% žensk	Sred.vr. FE _{NO} (ppb)	Sred.vr. FEV ₁ (l)	Sred.vr. PEF (l/min)	T.I. %
zdravi	39 ± 9	5	18.5	22	81,9	14 ± 8	3,1±0,57	519 ± 9,1	83±5

FE_{NO}: delež dušikovega oksida v izdihanem zraku; ppb: pars per bilion, FEV₁: forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi; PEF: največji ekspiratorni pretok; T.I.: Tiffenaujev indeks.

mo (razmerje alergijska:nealergijska astma = 1:2,3). Med bolniki z alergijsko astmo je bilo več žensk (razmerje M:Ž = 1:2,3), prav tako med bolniki z nealergijsko astmo (razmerje M:Ž = 1:3,6). Akutno dihalno odpoved je imelo 18 % bolnikov, vse so bile ženske. Astmo z rinitisom je imelo 6 % bolnikov, tj. 2 ženski. Razlika v FEV₁ in PEF je bila statistično značilno nižja kot pri bolnikih z vrednostjo FE_{NO} > 50 ppb kot tudi pri zdravih odraslih. Razlika v T.I. med bolniki s FE_{NO} > 50 ppb in FE_{NO} < 25 ppb statistično ni bila značilna, ker so imeli bolniki skupine s FE_{NO} < 25 ppb poleg statistično značilno nižje vrednosti FEV₁ tudi statistično značilno nižjo vrednost FVC. Srednja vrednost FVC v skupini s FE_{NO} > 50 ppb je bila 3238 ± 1053 ml, v skupini s FE_{NO} < 25 ppb pa 2473 ± 608 ml (p < 0,005). Razlika v FE_{NO} med bolniki te skupine ter med zdravimi odraslimi ni bila statistično značilna. Pri bolnikih iz te skupine se v oceni poslabšanja astme ne moremo ravnati po vrednostih FE_{NO}. Glede na to, da so si avtorji enotni, da z meritvami FE_{NO} zajamemo eozinofilno vnetje,^{1,24} ocenjujemo, da so v tej skupini pretežno bolniki z nevtrofilnim fenotipom astme. Tudi drugi avtorji navajajo, da je pri vrednosti FE_{NO} < 25 ppb potrebno pomisliti na nevtrofilno astmo, hiperventilacijo zaradi anksioznosti, disfunkcijo glasilk, rinosinuzitis in gastroezofagealni refluks.^{1,24} Bolniki iz te skupine imajo tudi težjo astmo, kar se odraža v večjem številu primerov akutne dihalne odpovedi, nižjih vrednostih pljučne funkcije in v bolj intenzivnem zdravljenju v primerjavi z bolniki s FE_{NO} > 50 ppb. Bolniki te skupine so prejeli največ ICS + LABA, ALT, SCS, teofilina in kisika. Med skupinama bolnikov z vrednostmi FE_{NO} > 50 ppb in < 25 ppb v nasprotju z nekaterimi drugimi avtorji²³ nismo ugotovili statistično značilne razlike v starosti.

Vsekakor je vrednotenje meritev FE_{NO} pri poslabšanju astme težavno, zlasti če ne poznamo bolnikove vrednosti FE_{NO} v stanju optimalne urejenosti astme. Strinjamo se s stališči avtorjev, ki menijo, da naj bi bile vrednosti FE_{NO} v stanju urejene astme bolnikove individualne referenčne vrednosti.¹ Bolniki z različnimi fenotipi astme naj bi imeli različne bazalne vrednosti FE_{NO} in različne ciljne vrednosti.¹

Zaključki

1. Moški imajo statistično značilno višje vrednosti FE_{NO} kot ženske.
2. Med bolniki z alergijsko in nealergijsko astmo ni statistično značilne razlike v vrednosti FE_{NO}.
3. Merjenje vrednosti FE_{NO} ni primerno za ugotavljanje poslabšanja astme pri vseh bolnikih z astmo.
4. Obstaja razlika v značilnosti astme pri bolnikih, ki so imeli ob poslabšanju vrednost FE_{NO} > 50 ppb, in pri bolnikih, ki so imeli ob poslabšanju astme vrednost FE_{NO} < 25 ppb.
5. Pri bolnikih s FE_{NO} > 50 ppb ob poslabšanju astme je meritev FE_{NO} skupaj z anamnestičnimi podatki, simptomi, klinično sliko in preiskavo pljučne funkcije dober pripomoček za ugotavljanje poslabšanja astme. V tej skupini so zastopane ženske in moški v enakem številu. Nekoliko več je bolnikov z alergijsko astmo (več moških). Pri bolnikih z nealergijsko astmo je več žensk. V tej skupini je manjši delež bolnikov z akutno dihalno odpovedjo in večji delež bolnikov z astmo in rinitisom v primerjavi z bolniki, ki imajo ob poslabšanju astme FE_{NO} < 25 ppb.
6. Pri bolnikih s FE_{NO} < 25 ppb ob poslabšanju astme na osnovi vrednosti FE_{NO} poslabšanja astme ne moremo izključiti.

Tabela 3: Testiranje razlik FE_{NO} , FEV_1 , PEF in T.I. med bolniki s $FE_{NO} > 50$ ppb in < 25 ppb ob poslabšanju astme ter zdravimi odraslimi.

Primerjani skupini, p	Sred. vred. FE_{NO} (ppb)	Sred. vred. FEV_1 (litri)	Sred.vred.PEF l/min	Sred. vred. T.I. %
$FE_{NO} > 50$ ppb	105±55	2,2±1,0	378±147	66±13
$FE_{NO} < 25$ ppb	14±6	1,7±0,62	308±95	65±14
p	0,000	0,005	0,001	0,3
$FE_{NO} > 50$ ppb	105±55	2,2±1,0	378±147	66±13
Zdravi odrasli	14±8	3,1±0,57	519±9,1	83±5
p	0,000	0,000	0,000	0,000
$FE_{NO} < 25$ ppb	14±6	1,7±0,62	308±95	65±14
Zdravi odrasli	14±8	3,1±0,57	519±9,1	83±5
p	0,81	0,000	0,000	0,000

FE_{NO} : delež dušikovega okida v izdihanem zraku; ppb: pars per bilion, p: interval zaupanja; FEV_1 : forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi; PEF: največji ekspiratorni pretok; T.I.: Tiffenaujev indeks.

- V oceni poslabšanja se moramo ravnati izključno po smernicah GINA. V tej skupini prevladujejo ženske z nealergijsko astmo, vendar so v tej skupini tudi bolniki z alergijsko astmo, prav tako pretežno ženske. Bolniki iz te skupine imajo statistično značilno nižje vrednosti preiskave pljučne funkcije, več je bolnic z akutno dihalno odpovedjo in manj bolnic s pridruženim rinitisom v primerjavi z bolniki, ki so imeli ob poslabšanju astme vrednosti $FE_{NO} > 50$ ppb. Bolniki iz te skupine so bili tudi bolj intenzivno zdravljeni. Pri teh bolnikih je FE_{NO} slab kazalnik poslabšanja astme.
- Med bolniki, ki imajo vrednost $FE_{NO} > 50$ ppb, in bolniki z vrednostjo $FE_{NO} < 25$ ppb ob poslabšanju astme ni statistično značilne razlike v starosti.
 - Pri vseh bolnikih z astmo je smiselno vsaj enkrat določiti vrednost FE_{NO} v poslabšanju in pri bolnikih s povišano vrednostjo FE_{NO} vsaj enkrat v optimalnem stanju ter nadalje spremljati vrednosti FE_{NO} za ugotavljanje neurejenosti astme in učinkovitosti zdravljenja le pri tistih bolnikih, pri katerih smo izmerili ob poslabšanju astme povišane vrednosti FE_{NO} .
 - Pri tolmačenju vrednosti FE_{NO} moramo upoštevati vpliv protivnetnega zdravljenja.

Literatura

- Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006; 61: 817–27.
- Lim KG, Mottram C. The Use of Fraction of Exhaled Nitric Oxide in Pulmonary Practice. *Chest* 2008; 133: 1232–42.
- Rodway GW, Choi J, Hoffman LA, Sethi JM. *Chron Respir Dis* 2009; 6: 19–29.
- Grob NM, Dweik RA. Exhaled Nitric Oxide in Asthma: From Diagnosis, to Monitoring, to Screening: Are We There Yet? *Chest* 2008; 133: 837–9.
- Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123: 751–6.
- Meyts I, Proesmans M, De Boeck K. Exhaled nitric oxide corresponds with office evaluation of asthma control. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 283–9.
- Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, Shirlcliffe P, Pritchard A, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 238–42.
- Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 2003; 21: 433–8.
- Smith AD, Taylor DR. Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 49–56.
- Kharitonov SA. Exhaled markers of inflammatory lung diseases: ready for routine monitoring? *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 175–92.
- Malmberg LP. Exhaled Nitric Oxide in Childhood Asthma—Time to Use Inflammometry Rather Than Spirometry? *J Asthma* 2004; 41: 511–20.
- Smith AD, Taylor DR. Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 49–56.
- Franklin PJ, Turner SW, Le Souef PN, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness and symptoms in a community population of children. *Thorax* 2003; 58: 1048–52.
- van Amsterdam JG, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S, van Loveren H, et al. The relationship between exhaled nitric oxide and al-

- lergic sensitisation in a random sample of school children. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 187–91.
15. Silvestri M, Sabatini F, Sale R, Defilippi AC, Fregonese L, Battistini E, et al. Correlations between exhaled nitric oxide levels, blood eosinophilia, and airway obstruction reversibility in childhood asthma are detectable only in atopic individuals. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 358–63.
 16. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 473–8.
 17. Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma* 2004; 41: 471–6.
 18. Bates CA, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide in asthma: From bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 256–62.
 19. Malerba M, Ragnoli B, Radaeli A, Tantucci C. Usefulness of Exhaled Nitric oxide and Sputum Eosinophils in the Long-term control of eosinophilic Asthma. *Chest* 2008; 134: 733–9.
 20. 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.
 21. Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, Robinson DS, Durham DS, Chung KF, et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Thorax* 1998; 53: 1030–34.
 22. Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bockage AS, Bedu M, Caillaud D, et al. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1506–11.
 23. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Toren K. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006; 130: 1319–25.
 24. Aerocrine, Solna, Sweden. Guide to Interpretation of FENO Values in Symptomatic Steroid Naive and in Anti-Inflammatory treated Patients, updated 2009. Dosegljivo na: <http://www.aerocrine.com/>.
 25. Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Portable Exhaled Nitric Oxide Measurement Comparison With the Gold Standard Technique. *Chest* 2007; 131: 410–4.
 26. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, updated 2009. Dosegljivo na <http://www.ginaasthma.com/>.
 27. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, Živčec-Kalan G, Škrbat-Kristan S, Morgan T, et al. Stališče bolnišnice Golnik – KOPA, Združenja pnevmologov Slovenije in Katedre za družinsko medicino do obravnave odraslega bolnika z astmo. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 369–79.