

ACTA CLINICA

Bronhijalna astma

prof dr VESNA BOŠNJAK-PETROVIĆ, GOST UREDNIK

VOLUMEN 7 ● BROJ 1 ● FEBRUAR 2007.

Klinički centar Srbije, BEOGRAD

UREDNIK

Profesor dr sc. med. Dragan Micić, dopisni član SANU

SEKRETAR

Profesor dr sc. med. Aleksandra Kendereški

REDAKCIJA

Profesor dr sc. med. Slobodan Apostolski

Profesor dr sc. med. Zorana Vasiljević

Profesor dr sc. med. Dragoslava Đerić

Profesor dr sc. med. Vojko Đukić

Profesor dr sc. med. Petar Đukić

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Kostić

Profesor dr sc. med. Zoran Krivokapić, FRCS

Profesor dr sc. med. Zoran Latković

Profesor dr sc. med. Tomica Milosavljević

Profesor dr sc. med. Dragan Micić, dopisni član SANU

Profesor dr sc. med. Milorad Pavlović

Profesor dr sc. med. Predrag Peško, dopisni član SANU

Profesor dr sc. med. Nebojša Radunović

Profesor dr sc. med. Ruben Han

IZDAVAČKI SAVET

Akademik profesor dr sc. med. Ljubiša Rakić, predsednik

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Bošnjaković

Profesor dr sc. med. Vladimir Bumbaširević, dopisni član SANU

Akademik profesor dr sc. med. Živojin Bumbaširević

Profesor dr sc. med. Felipe F. Casanueva, Španija

Akademik profesor dr sc. med. Bogdan Đuričić

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Kanjuh

Profesor dr sc. med. Joseph Nadol, SAD

Akademik profesor dr sc. med. Miodrag Ostojić

Profesor dr sc. med. Michel Paparella, SAD

Akademik profesor dr sc. med. Ivan Spuziće

Akademik profesor dr sc. med. Vojin Šulović

Akademik profesor dr sc. med. Veselinka Šušić

RECENZENTI

Profesor dr sc. med. Petar Đukić, Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sc. med. Milorad Pavlović, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sc. med. Nebojša Radunović, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije

LEKTOR

Vesna Kostić

SPISAK DO SADA IZDATIH BROJEVA ČASOPISA ACTA CLINICA:

2001. godina (Volumen 1):

Broj 1. (decembar) HIV infekcija – Gost urednik Đorđe Jevtović

2002. godina (Volumen 2):

Broj 1. (april) *Helicobacter pylori* - Gost urednik Tomica Milosavljević

Broj 2. (avgust) Opstipacija - Gost urednik Zoran Krivokapić

Broj 3. (novembar) Interventna radiologija u kliničkoj medicini - Gost urednik Željko Marković

2003. godina (Volumen 3):

Broj 1. (mart) Bolničke infekcije - Gost urednik Milorad Pavlović

Broj 2. (jun) Nagluvost i gluvoća - Gost urednik Dragoslava Đerić

Broj 3. (novembar) Prelomi kuka - Gost urednik Borislav Dulić

2004. godina (Volumen 4):

Broj 1. (februar) Hronična opstruktivna bolest pluća - Gost urednik Vesna Bošnjak-Petrović

Broj 2. (jun) Funkcionalna ispitivanja u endokrinologiji - Gost urednik Svetozar Damjanović

Suplement 1. (jun) Trakcione povrede brahijalnog pleksusa - Gost urednik Miroslav Samaržić

Broj 3. (oktobar) Glavobolje - Gost urednik Jasna Zidverc-Trajković

2005. godina (Volumen 5):

Broj 1. (februar) Biološki efekti jonizujućeg zračenja - Gost urednik Ruben Han

Broj 2. (maj) Preventabilno slepilo - Gost urednik Zoran Latković

Broj 3. (oktobar) O depresijama - Gost urednik Vladimir Paunović

2006. godina (Volumen 6):

Broj 1. (mart) Akutni koronarni sindrom – Gost urednik Zorana Vasiljević

Broj 2. (jul) Bolesti neuromišićne spojnice – Gost urednik Slobodan Apostolski

2007. godina (Volumen 7):

Broj 1. Bronhijalna astma – Gost urednik Vesna Bošnjak-Petrović

Sledeći brojevi:

2007. godina:

Broj 2. Gojaznost – Gost urednik Dragan Micić

Broj 3. Savremeni principi pacemaker terapije – Gost urednik Goran Milašinović

GOST UREDNIK

VESNA BOŠNJAK-PETROVIĆ, dr sci med., specijalista interne medicine, profesor na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd.

SARADNICI

TATJANA VUJIĆ, dr med., specijalista interne medicine, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd.

OLGICA GAJOVIĆ, dr sci med., specijalista infektivnih bolesti, profesor na katedri za infektivne bolesti, Medicinski fakultet u Kragujevcu, Interna klinika, odeljenje za infektivne bolesti.

ALEKSANDRA DRUDVARSKI-ILIĆ, mr sci med., specijalista pneumoftizilogije, asistent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd.

ZORICA LAZIĆ, dr sci med., specijalista interne medicine, profesor na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Kragujevcu, Centar za pulmologiju, Interna klinika.

BRANISLAVA MILENKOVIĆ, dr sci med., specijalista interne medicine, docent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd.

MARIJA MITIĆ-MILIKIĆ, dr sci med., specijalista interne medicine, profesor na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd.

LJUDMILA NAGORNI-OBRAĐOVIĆ, dr sci med., specijalista interne medicine, docent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd.

PREDRAG REBIĆ, dr sci med., specijalista pneumoftizilogije, profesor na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd.

IVANA STANKOVIĆ, dr sci med., specijalista pneumoftizilogije, docent na katedri za internu medicinu Medicinski fakultet u Nišu, Klinika za plućne bolesti, Knez Selo.

VOJISLAV ĆUPURDIJA, lekar na specijalizaciji interne medicine, Centar za pulmologiju, Interna klinika, Klinički centar Kragujevac.

SADRŽAJ

Predgovor	9
<hr/>	
Vesna Bošnjak-Petrović	
Alergijska osnova astme- uloga imunoglobulina E	11
<hr/>	
Zorica Lazić, Vojislav Čupurdija, Olgica Gajović	
Nervni mehanizmi u astmi	18
<hr/>	
Predrag Rebić	
Uloga glatkih mišića u nastanku bronhoopstrukcije	27
<hr/>	
Ivana Stanković	
Astma i sport	31
<hr/>	
Aleksandra Dudvarski-Ilić	
Astma kod starijih	37
<hr/>	
Branislava Milenković	
Astma izazvana lekovima	43
<hr/>	
Vesna Bošnjak-Petrović	
Značaj ispitivanja funkcije pluća u akutnom teškom napadu astme	51
<hr/>	
Ljudmila Nagorni-Obradović	
Ispitivanje kvaliteta života kod bolesnika sa astmom	55
<hr/>	
Tatjana Vujić	

Prevenција astme 62

Marija Mitić-Milikić

Prilog - Vodič za lečenje i prevenciju astme 67

Vesna Bošnjak-Petrović

Uputstvo autorima 87

PREDGOVOR



PROF. DR VESNA BOŠNJAK-PETROVIĆ
Gost urednik

Bronhijalna astma je jedan od vodećih uzroka hroničnog morbiditeta i mortaliteta u svetu. Podaci pokazuju da se prevalenca povećala tokom poslednjih 20 godina, naročito kod dece. Ovaj porast broja obolelih ne može se pripisati isključivo endogenim faktorima rizika već je najverovatnije rezultat delovanja velikog broja faktora rizika iz čovekovog okruženja kod predisponiranih osoba.

Lekari i drugi zdravstveni radnici koji leče obolele od astme svakodnevno su suočeni sa veličinom zdravstvenog problema koji predstavlja astma kao i ekonomskog opterećenja zbog astme. U pogledu lečenja astme poslednjih godina se uočava značajno poboljšanje, kontinuitet i konzistentnost u terapijskom pristupu. Postignuti napredak je rezultat sve češće primene vodiča za prevenciju i lečenje astme i njihove implementacije naročito na nivou primarne zdravstvene zaštite. Efikasnijem lečenju su doprineli novi lekovi kao iz arsenala anti-asmatskih lekova. S jedne strane, stručnjaci koji se bave astmom, imaju razloge da su zadovoljni postignutim rezultatima, a s druge strane problem astme i dalje postoji i u celini je daleko od potpunog rešenja. Enigma astme još nije rešena.

Uprkos povećanim saznanjima o mehanizmima, patofiziologiji i lečenju astme sa stanovišta bolesnika još ima neispunjenih očekivanja. U jednom istraživanju obolelih od astme sprovedenom u većem broju zemalja konstatovano je da mnogi bolesnici nemaju dobru kontrolu bolesti. Problem je kompleksan i verovatno mnogostruk. Pri analiziranju postojećeg stepena kontrole astme postavlja se pitanje koji faktori tome doprinose. Da li je to nedovoljno prihvatanje predložene terapije, neefikasno zbrinjavanje, nedovoljna efikasnost lekova za rutinsku primenu, zatim da li je poznavanje patofiziologije i mehanizama astme nedovoljno u kom slučaju sadašnji koncept lečenja astme ne bi bio dobar.

Podaci izneti u ovom tekstu će doprineti napretku i boljim rezultatima u zbrinjavanju i prevenciji astme. Danas se polje astmologije konstantno povećava i odražava veliki broj novih saznanja i otkrića o ovoj bolesti. Uz porast novih otkrića o uzročnicima, mehanizmima nastanka i održavanja inflamacije u astmi kao i dostupnost novih lekova povećava se mogućnost izbora terapijskih pristupa “skrojenih po meri” određenih tipova astme. Ovo uključuje preventivne mere i lečenje s ciljem da se spreči proces remodelovanja, odnosno da se spreči trajna opstrukcija protoku vazduha kroz disajne puteve. San o izlečenju astme nije neostvarljiv i na njega treba gledati s optimizmom.

Zahvaljujemo se uredništvu časopisa Acta Clinica što su uvrstili temu Bronhijalna astma u svoja izdanja. Nadamo se da će čitaoci ovde naći odgovore na mnoga pitanja i da će im biti podstrek za profesionalni rad.

Gost urednik
Vesna Bošnjak-Petrović

ALERGIJSKA OSNOVA ASTME – ULOGA IMUNOGLOBULINA E

Zorica Lazić¹, Vojislav Čupurdija¹, Olgica Gajović²

Centar za plućne bolesti, Interna klinika¹ Infektivna klinika² Klinički Centar Kragujevac, Zmaj Jovina 30, Kragujevac

Adresa autora:

Zorica Lazić, profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Kragujevcu

Kazimira Veljkovića 14, 34000 Kragujevac

E-mail: Zorical@infosky.net

Zorica Lazić¹, Vojislav Čupurdija¹, Olgica Gajović²

Centar za pulmologiju, Interna klinika, Klinički centar Kragujevac¹, Infektivna klinika, Klinički centar Kragujevac²

ALLERGIC BASIS OF ASTHMA- ROLE OF IMUNOGLOBULIN

Zorica Lazić¹, Vojislav Čupurdija¹, Olgica Gajović²

Pulmonary Department, Internal Clinic¹, Clinic for Infectious Diseases², Clinical center Kragujevac

Author's address:

Zorica Lazić, PhD, University of Kragujevac School of Medicine,

Kazimira Veljkovića 14, 34000 Kragujevac

E-mail: Zorical@infosky.net

SAŽETAK

Astma je hronična inflamacija disajnih puteva a klinički se manifestuje ponavljanim epizodama kašlja i zviždanja pod uticajem alergijskih ili nealergijskih izazivača napada.

Za alergijsku inflamaciju je odgovorna složena interreakcija zapaljenskih ćelija i hemijskih medijatora. Prvo izlaganje alergenu dovodi do senzibilizacije disajnih puteva i stvaranja IgE antitela. U toku kasnijih izlaganja, alergijsku reakciju započinju IgE antitela, a orkestriraju T-limfociti, pri čemu su mastociti i eozinofili glavne inflamacijske ćelije. Dok je IgE posredovana alergija važan faktor rizika za nasatanak astme u detinjstvu, manje je jasno koliko su važni alergijski okidači u egzacerbacijama bolesti ili u održavanju astme.

Izbegavanje alergena dovodi do smanjenja nespecifične bronhijalne reaktivnosti, ali samo ekstremni oblici izbegavanja alergenu daju povoljne kliničke efekte.

Otkrićem monoklonskih anti igE antitela došlo se do novih saznanja o mestu i ulozi imunoglobulina E u bronhijalnoj astmi. Primena anti IgE –antitela poboljšava skor simptoma, smanjuje dozu inhalacionih i oralnih kortikosteroida i poboljšava kvalitet života kod bolesnika sa bronhijalnom astmom i alergijskim rinitisom.

ključne reči: Bronhijalna astma, alergija, imunoglobulin E.

ABSTRACT

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the airways and manifests clinically as intermittent cough and wheezing in response to exposure to allergenic and non-allergenic stimuli. A complex interplay of inflammatory cells and chemical mediators is responsible for allergic inflammation. First, exposure to allergen leads to sensitization and production of IgE antibodies. During subsequent exposures, allergic reaction is initiated by IgE antibodies and orchestrated by T-lymphocytes, the major inflammatory cells being mast cells and eosinophils.

While IgE-mediated allergy is clearly an important risk factor for the development of childhood asthma, it is less clear how important allergic triggers are in exacerbations of the disease or in the maintenance of ongoing asthma.

Allergen avoidance has been advocated in asthma and can lead to modest reductions in nonspecific bronchial responsiveness, but only extreme forms of avoidance have had any significant clinical benefit.

The development of humanised monoclonal anti IgE-antibodies has allowed understanding of the relevance of IgE in established asthma. Anti IgE asthma treatment reduces asthma symptoms, dose of inhalation and oral corticosteroids and improves quality of life.

Key words: bronchial asthma, allergy, Immunoglobulin E

UVOD

Bronhijalna astma je multifaktorijski uslovljena bolest. Za njen nastanak i razvoj odgovorni su brojni faktori koji na terenu genetske predispozicije dovode do ispoljavanja bolesti.

Epidemiološka istraživanja su pokazala da se astma češće javlja u određenim porodicama (1). U holandskoj studiji je potvrđeno da 25% potomaka čiji jedan roditelj ima astmu, boluje od te iste bolesti (2). Studije sprovedene na blizancima su pokazale da je učestalost astme i povećano lučenje imunoglobulina E (IgE) veće kod monozigotnih, nego kod dizigotnih blizanaca (3). Rezultati ovih istraživanja sugeriraju na povezanost genetske osnove i ispoljavanja astme. Genetska osnova čoveka je neizmenjena hiljadama godina, a učestalost astme i alergijskih oboljenja naglo raste poslednjih decenija. Ovi podaci pokazuju da neke promene u spoljašnjoj sredini imaju isto tako važan uticaj na proces nastajanja alergijske senzibilizacije i astme.

Prema trenutno važećem konsenzusu faktori iz okruženja deluju na genetski osetljivu subpopulaciju, stimulišući produkciju specifičnih IgE antitela, koja su medijatori započinjanja i održavanja astmatske reakcije.

Imunoglobulin E

Veza između serumskog IgE i alergijske bolesti uočena je početkom dvadesetog veka kada su Prausnitz i Kustner identifikovali supstancu označenu kao "reagin". Godine 1966. Ishizaka i saradnici su dokazali da reaginska aktivnost pripada novoj klasi imunoglobulina E (IgE). Genetska konstitucija svake osobe determiniše nivo IgE-odgovora indukovano od strane antigena. Serumski nivoi IgE su u korelaciji sa alergijskom astmom i bronhijalnom reaktivnošću (4). Kao i druga antitela, IgE se sastoji od dva identična laka lanca (L) i dva identična teška lanca (H), pri čemu svaki lanac sačinjava 110 aminokiselina, i kovalentno su vezani disulfidnim vezama.

IgE ima molekulska težinu od 190 000 i vrlo nisku koncentraciju u serumu (0,3 µg/l). Poluzivot slobodnog IgE u serumu je oko 2-3 dana, ali kada se IgE jednom veže za svoje receptore na mastocitima i bazofilima, stabilan je u vezanom stanju nekoliko sedmica. Aktivnost IgE zavisi od njegove sposobnosti da se veže za specifične receptore Fc fragmenta teškog lanca. Potvrđene su dve klase Fcε receptora: receptori visokog afiniteta FcεRI i receptori niskog afiniteta FcεRII (ili CD23). Receptor visokog afiniteta je predominantno

ekspimiran na mastocitima, bazofilima i antigen-prezentujućim ćelijama (APC), ali ne na njihovim prekursorima u cirkulaciji. Visoki afinitet ovog receptora omogućava mu brzo vezivanje za IgE, uprkos njegovih niskih serumskih koncentracija.

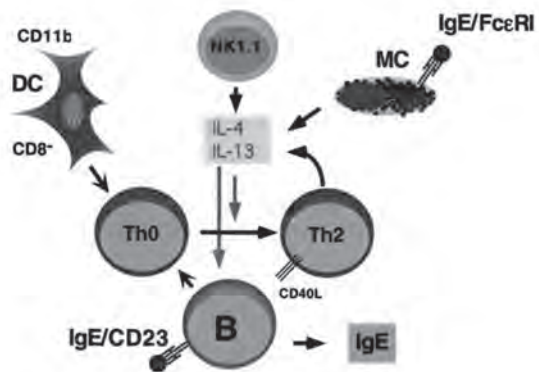
Ukršteno vezivanje alergena za vezani (fiksni) IgE preko receptora visokog afiniteta FcεRI na mastocitu ili bazofilu dovodi do degranulacije ovih ćelija i oslobađanje medijatora. S druge strane, vezivanje alergena za IgE preko FcεRII receptora, dovodi do aktivacije B-ćelija, eozinofila i alveolarnih makrofaga. Blokada ovih receptora monoklonskim antitelima dovodi do smanjene sekrecije IgE od strane B-ćelija. Zanimljivo je da CD23 reguliše sintezu IgE, i da atopičari imaju više nivoa CD23 na svojim limfocitima i makrofagama. Razvoj astme je povezan sa visokim nivoima serumskog IgE, kroz genetski defekt prisutan na petom hromozomu. IgE igra ključnu ulogu u alergijskim imunim odgovorima. Većina ćelija uključenih u imune odgovore nosi IgE receptore i može biti aktivirana ukrštenim vezivanjem IgE-a, što rezultira ranom fazom odgovora na alergen. Ozbiljnost odgovora rane faze je u vezi sa stepenom osetljivosti na alergen. Predpostavlja se da je IgE takođe uključen i u kasnu fazu odgovora. Kasni astmatski odgovor u nastavku vodi u inflamaciju disajnih puteva i bronhijalnu hiperreaktivnost na specifične (alergen) i nespecifične (iritansi) stimulse.

Senzibilizacija na alergen

Atopijska konstitucija, sklonost organizma da produkuje velike količine imunoglobulina E u kontaktu sa alergenima okoline, značajan je predisponirajući faktor rizika za nastanak astme. Dokazano je da se prevalencija astme i bronhijalne hiperreaktivnosti povećava sa porastom koncentracije IgE u serumu. Međutim, atopijska konstitucija potvrđena kožnim testovima ili povišenom koncentracijom IgE, samo ukazuje na značajan faktor rizika za nastanak astme, ali ne dokazuje bolest.

To znači da neke osobe imaju atopijsku konstituciju, a nemaju astmu, a priličan broj bolesnika sa astmom nema atopijsku konstituciju. Dokazano je da se atopijska konstitucija češće javlja u nekim porodicama. Ako jedan od roditelja ima alergiju na neki od inhalacionih alergena verovatnoća da i dete ispolji ovu manifestaciju je 30- do 50 %, a ako je to slučaj kod oba roditelja, verovatnoća da će je i dete imati je čak 60 do 80%.

Posle udisanja, alergen dolazi u kontakt sa antigen prezentirajućom ćelijom koja ga fagocituje, obrađuje i predstavlja T limfocitima. U prisustvu IL4 diferenciraju se Th2 limfociti koji potom sekretuju brojne citokine uključujući interleukin IL4, IL13 i



Slika 1. Sinteza Imunoglobulina E

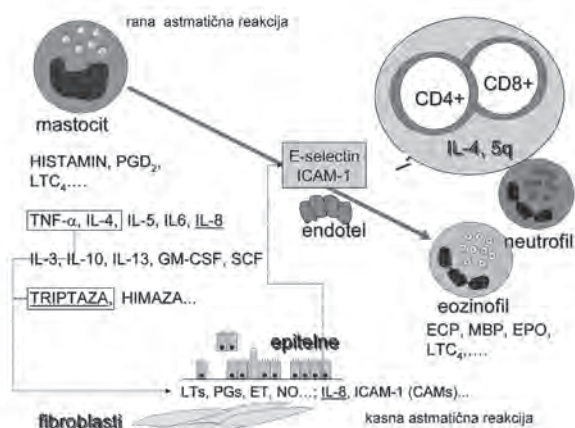
jedan kostimulatorni molekul CD40, koji je neophodan za aktivaciju limfocita koji proizvode antitela IgE klase. Za produkciju IgE neophodna su dva odvojena signala koja uključuju direktan kontakt T i B limfocita preko molekula CD 40 ili preko solubilnih medijatora (IL 4) (slika 1).

Stvoreni Ig E cirkuliše putem krvi, ulazi u sluznicu disajnih puteva gde se pretežno vezuje za receptore visokog afiniteta na površini mastocita i receptore niskog afiniteta na eozinofilima, makrofagama i trombocitima. Vezivanje IgE antitela za specifične receptore na mastocitima stvara preduslov za akutni inflamatorni odgovor tokom sledeće ekspozicije antigenu. Vezan za mast ćelije IgE omogućava prepoznavanje alergena pri ponovljenom kontaktu i njihovu aktivaciju.

Pod uticajem alergijskih izazivača napada oslobađaju se predhodno stvoreni medijatori (histamin, prostaglandini D2, leukotrieni) što u toku 5 do 15 minuta uzrokuje ranu astmatičnu reakciju. Trajanje rane astmatične reakcije je 60 minuta a zatim se tegobe smanjuju. Istovremeno sa lučenjem medijatora koji izazivaju promptnu bronhokonstrikciju iz mastocita se luče medijatori koji aktiviraju i uključuju druge ćelije u patofiziološka zbivanja. Oko 20% sekrecije uz mastocita čini triptaza koja možda predstavlja glavni medijator u astmi. Ona zajedno sa TNF alfa, interleukinom 4 i interferonom gama aktivira različite porodice adhezionih molekula. Ekspresija adhezionih molekula E selektina i intraćelijskog adhezionog molekula ICAM 1 na endotelu malih krvnih sudova pluća aktivira leukocitno endotelnu kaskadu. U toku ovog stepenastog procesa leukociti se vezuju za endotelne ćelije krvnih sudova a zatim dijapedezom stižu do lumena disajnih puteva. Tako se pored postojećih u strukturama zidova disajnih puteva nalaze nove inflamacijske ćelije, pre svega eozinofili i neutrofil, koji dovode do kasne astmatične reakcije. Kasna reakcija počinje 2 do 6 sati od delovanja pokretača astme i traje 8 do 12 sati, a hiperreaktivnost disajnih puteva se održava 5 dana. Sa početkom napada povećava se nakupljanje limfocita. T limfocitima je potrebno 4 do 6 sati da proizvode svoje citokine koji se uključuju u kasnoj fazi astmatične reakcije (slika 2)

Stalno ili ponavljano izlaganje alergenima ima za posledicu hroničnu inflamaciju sa povećanjem broja aktiviranih Th2 ćelija i njihovih citokina.

Kada su jednom senzibilisane, osobe sa IgE antitelima mogu razviti kliničke simptome prilikom ponovnog kontakta sa alergenom. Ipak neće sve senzibilisane osobe imati kliničke simptome. Brojne studije pokazuju da svaka druga senzibilisana osoba ispoljava alergijske simptome bolesti. Prema



Slika 2. Razvoj astmatičnog napada

poslednjim podacima iz Australije broj pacijenata sa astmom i alergijskim rinitisom se udvostručio u desetogodisnjem periodu (1971-1981. godine) mada nije uočen porast broja pacijenata sa pozitivnim kožnim probama na polen trave i kućnu grinju (5). Ova pojava se može objasniti pretpostavkom da su se kod izvesnog broja senzibilisanih bolesnika ispoljili klinički simptomi bolesti.

Najčešće bolesti koje su posledica alergijske senzibilizacije su: alergijski rinitis, bronhijalna astma, ekcem i anafilaksija. Ipak, ove bolesti su prisutne i kod osoba koje nisu senzibilisane. Na primer bolesnici sa sezonskim alergijskim rinitisom će uvek biti senzibilisani na sezonske inhalacione alergene, a jedna polovina odraslih pacijenata sa klinički dokazanom astmom neće imati dokaze specifične alergijske senzibilizacije.

Ova zapažanja pokazuju da alergija možda nije odgovorna za nastanak astme kod svih osoba sa astmom koje imaju pozitivne kožne probe (6).

Uloga imunoglobulina E u nastanku i egzacerbaciji astme

Povezanost između alergije i astme je odavno dokazana i većina bolesnika sa astmom ima dokaz IgE posredovane hipersenzitivnosti na inhalacione alergene.

Ovo se naročito odnosi na decu sa astmom, među kojom više od 85% ima pozitivne kožne probe na jedan ili više inhalacionih alergena. Dok su većina dece sa astmom atopičari, to ne važi za odraslu populaciju. Većina odraslih osoba prvi put razvije astmu posle respiratornih virusnih infekcija, bez predhodnih alergijskih poremećaja, dok jedna grupa razvije profesionalnu astmu usled iritantnih ili senzibilizirajućih hemikalija i proteina na radnom mestu.

Dok je IgE posredovana alergija važan faktor rizika za nastanak astme u detinjstvu, manje je jasno koliko su važni alergijski okidači u egzacerbacijama bolesti ili u održavanju astme. Kod dece egzacerbacija astme je u korelaciji sa epizodama virusnih infekcija gornjeg respiratornog trakta u 85%, a kod odraslih u 50% slučajeva (7). S druge strane, izlaganje alergenima domaćih životinja može pokrenuti akutni napad astme, dok je uloga polena u egzacerbaciji napada manje jasna. U prilog tome govore podaci iz Velike Britanije gde je zabeležen manji broj prijema u bolnicu tokom sezone polenske kijavice u poredjenju sa tri meseca pre i posle sezone polena trava (8).

Da li je izbegavanje alergena efikasno?

Izbegavanje alergena je preporučivano u astmi i može dovesti do skromnog smanjenja nespecifične bronhijalne reaktivnosti, ali samo ekstremni oblici izbegavanja alergenu su dali povoljne kliničke efekte (9). Kod profesionalne astme, gde je potpuno izbegavanje alergena moguće, kod nekih bolesnika je postignuta stabilizacija bolesti, dok kod drugih, simptomi perzistiraju mnogo godina, iako više nisu u kontaktu sa alergenom koji je pokrenuo njihovu astmu.

Perzistiranje simptoma kod profesionalne astme, nakon prestanka izlaganju alergenu, zavisi od dužine ekspozicije pre pojave simptoma, dužine izloženosti posle razvoja astme i izraženosti eozinofilne inflamacije u disajnim putevima.

Svakako da smanjeno izlaganje alergenu pomaže u smanjenju zapaljenskog procesa kod alergijske astme, čini se da, i drugi faktori takodje doprinose održavanju uspostavljene alergijske inflamacije.

Antitela - anti IgE

Otkrićem monoklonskih anti IgE antitela došlo se do novih saznanja o mestu i ulozi imunoglobulina E u bronhijalnoj astmi. Monoklonska anti - IgE antitela vrlo efikasno sprečavaju vezivanje IgE za receptor, na taj način što redukuju ekspresiju receptora za IgE za više od 95% . Primenom anti- IgE antitela utvrđeno je značajno sniženje koncentracije IgE u krvi (11-12% baznih vrednosti)(10).

Preliminarni rezultati ukazuju na značaj terapijske primene anti-IgE antitela kako kod astme tako i kod alergijskog rinitisa. U grupi bolesnika sa sezonskim alergijskim rinitisom uočeno je poboljšanje skora nazalnih simptoma, smanjenje upotrebe antihistaminika i drugih antialergijskih lekova nakon terapije sa anti-IgE antitelima. Kod bolesnika sa bronhijalnom astmom posle 20 nedelja primene anti-IgE antitela, uočeno je poboljšanje skora simptoma astme, a kod 60-80% bolesnika prekinuta je oralna primena kortikosteroida (11). Takodje, istraživanja drugih autora pokazuju značajno poboljšanje kvaliteta života kod bolesnika koji su primali anti IgE-antitela (12).

ZAKLJUČAK

- Uloga imunoglobulina E u pokretanju i održavanju astme je dokazana
- Sklonost ka stvaranju IgE odgovora je značajan faktor rizika za nastanak i egzacerbaciju astme
- Otkrićem monoklonskih antitela anti – IgE, otvaraju se nove terapijske mogućnosti za lečenje astme.

LITERATURA

1. Drazen JM, Silverman EK. Genetics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 569-71.
2. Sibbald B, Horn MEC, Brain EA, et al. Genetic factors in childhood asthma. *Thorax* 1980; 35: 671-4.
3. Latinen T, Rasanen M, Kaprio J, et al. Importance of genetic factors in adolescent asthma: a population – based twin-family study. *Am J Respir Crit* 1998; 157: 1073-6.
4. Burrows B, Maartinez FD, Halonen M at al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J med* 1989; 320:271-7.
5. Peat JK, Habz M, Spijker J, Berry G, Woolcock AJ. Prevalence of Asthma in adult in Busselton, Western Australia. *BMJ* 1992;305:1326-1329.
6. Frew AJ. Allergic basis of asthma. *Eur Respir Mon.* 2003;23:74-83.
7. Corne JM, Smith S, Schreiber J, et al. The role of rhinovirus in exacerbations of asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155: A63.

8. Adams RJ, Smith BJ, Ruffin RE. Factors associated with hospital admissions and repeat emergency department visit for adults with asthma. *Thorax* 2000;55:566-573.
9. Platts-Mills TAE, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2:675-678.
10. Milgrom H, Fick RB Jr, SuJQ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999;341:1966-73.
11. Chang TW, Shiung YY. Anti IgE as a mast cell-stabilizing therapeutic agent. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(6):1203-12.
12. Holgate S, Chuchalin A, Hebert J, et Al. Omalizumab improves asthma-specific quality of life in patients with severe allergic asthma. Presented at ATS 2001, San Francisco.

NERVNI MEHANIZMI U ASTMI

Predrag Rebić

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije

Adresa autora:

Predrag Rebić

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije

Višegradska 26, 11000 Beograd

NEURAL MECHANISMS IN ASTHMA

Predrag Rebić

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije

Author's address:

Predrag Rebić

Institute for Pulmonary Diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia,

11000 Belgrade, Višegradska 26

SAŽETAK

Do saznanja da je u osnovi astme inflamacija, osnovna uloga u patofiziološkim zbivanjima u astmi pripisivana je kontrakciji glatkih mišića bronha pod uticajem autonomnih nervnih sistema. «Izgubivši» primat u genezi, nervni mehanizmi nisu prestali da deluju. I to ne samo da deluju davno poznati mehanizmi, već se sve više istražuje i uloga neholinergičkog i neadrenergičkog sistema i uloga nervnih medijatora koje luče i pojedine ćelije. Prema savremenom shvatanju autonomni nervni sistemi poremećeni su sekundarno, a ne primarno. Bitna uloga im je u održavanju stalnosti astmatične inflamacije i kada nema spoljnih provocirajućih činilaca. Mogu da započnu akutizaciju bolesti ili da potenciraju akutizaciju bolesti izazvanu inflamacijskim medijatorima i da tako zatvore krug patofizioloških zbivanja u astmi. U radu je diskutovana uloga sva tri nervna sistema u astmi

Ključne reči: Adrenergički nervi, holinergički nervi, neurogena inflamacija, neadrenergički neholinergički nervi, asthma

ABSTRACT

Before it was clearly recognized that asthma is characterized by a specific pattern of inflammation, it was believed that the contraction of airways smooth muscles caused by the malfunctioning autonomic nervous system had the leading role in pathophysiology of asthma. Even if not in the centre of events, neural mechanisms did not lose its importance. Lately, there has been a revival of interest in neural mechanisms in asthma. Autonomic nervous control of the respiratory tract is complex, for in addition to classical cholinergic and adrenergic mechanisms, nonadrenergic noncholinergic (NANC) nerves and several neuropeptides have been identified in the respiratory tract. Current thinking suggests that these abnormalities are likely to be secondary to the disease, rather than primary defects. They are important in preservation of the airways inflammation in the absence of external triggering factors. The neural mechanisms can active, increase and extend the ongoing inflammation in the airways closing the circle of pathophysiological events in asthma. The aim of this paper is to give an overview of nerves and neurotransmitters role in asthma.

Keywords: Adrenergic nerves, cholinergic nerves, neurogenic inflammation, nonadrenergic noncholinergic nerves, asthma

Do saznanja da je u osnovi astme inflamacija, osnovna uloga u patofiziološkim zbivanjima u astmi pripisivana je kontrakciji glatkih mišića bronha pod uticajem autonomnih nervnih sistema. Parasimpatikus ih kontrahuje, a simpatikus ih opušta tako dovodeći do sužavanja disajnih puteva koje znatno varira, spontano ili pod uticajem terapije. Mada im se više ne pripisuje značaj za koji se mislilo da imaju u genezi astme, naravno, nervni mehanizmi i dalje deluju. I to ne samo da deluju davno poznati mehanizmi, već se sve više istražuje i uloga relativno skoro otkrivenog neholinergičkog i neadrenergičkog sistema i uloga nervnih medijatora koje luče i pojedine ćelije (1) .

Parasimpatička vlakna u grudni koš dolaze vagusom, a simpatička potiču od gornjih 4 do 5 simpatičkih gangliona. Zajedno se isprepliću i stvaraju anteriorni i posterioni pleksus u hilusima pluća, odakle se nastavljaju dve mreže: peribronhni pleksus i periarterijski pleksus. Peribronhni pleksus se dalje grana u subhondrijalni pleksus (između hrskavice i epitela bronha) i ekstrahondrijalni pleksus (između hrskavice i adventicije).

Uloga holinergičkog sistema je u održavanju stalnosti funkcionisanja organizma, dok je zadatak simpatičkog, zvanog i adrenergički, da anticipira i da reguluje na trenutne ekstremnije zahteve koji se postavljaju pred organizam.

Nervnim vlaknima se prenose aferenti i eferenti signali.

AFERENTNI NERVI

Uloga aferentnog dela autonomnog sistema spoznaje se preko aktivacije receptora u plućima, kojih ima više vrsta:

- Sporoadaptirajući.
- Brzoadaptirajući (iritantsni):
- C-vlakna
- Neuroepitelna tela

Sporoadaptirajući receptori su mijelizovni nervni završeci, brzine sprovedjena impulsa između 30 i 50 m·s⁻¹, koji se nalaze u zidu disajnih puteva i glatkim mišićima. Učestvuju u Hering-Breuerov inflacijskom refleksu i refleksnoj bronhodilataciji. Brzoadaptirajući receptori, takodje mijelinozovana vlakna, brzine sprovedjena oko 20 do 40 m·s⁻¹, prodiru do lumena bronha i učestvuju u refleksnoj bronhokonstrikciji, refleksu kašlja i hiperventilisanju. Završeci C vlakana su nemijelizovana vlakna, brzine sprovedjena od 1 - 2 m·s⁻¹. Ima ih dve vrste, ona koja počinju od bronha i ona koja počinju iz parenhima pluća. Aktivacija bronhnih C vlakana dovodi do bronhokonstrikcije, hipersekrecije, plitkog i brzog disanja, apnoje, hipotenzije i bradikardije, dok aktivacija plućnih J-receptora skraćuje vreme udaha zbog proceca u intersticijumu. Neuroepitelna tela uglavno se vidjaju u fetusu, da bi ih s odrastanjem bilo sve manje. Smatra se da su odgovora za detekciju sadržaja kiseonika u alveolskom vazduhu.

PARASIMPATIČKI NERVNI SISTEM

Preganglionska (presinaptička) vlakna holinergičkog sistema dolaze do gangliona koji se nalaze uglavnom u ekstrahondrijalnom pleksusu. Od gangliona polaze kratka postganglion-

ska vlakna do glatkih mišića bronha, prouzrokujući stalni, blagi vagusni tonus disajnih puteva, i mukusnih žlezda pospešujući sekreciju i izlučivanje mukusa. Holinergička vlakna inervišu disajne puteve sve do terminalnih bronhiola. Osnovni transmiter ovog sistema je acetilholin, koji se nakuplja u malim vazikulama, prečnika 30-50 nm, u završecima holinergičkih nerava. Pored ovog neuronskog acetiholina, postoji i neneuronski acetilholin. Radi se a malim količinama acetilholina u epitelnim ćelijama (oko 1% neuronskog) mezotelnim, endotelnim ćelijama krvi i makrofagama. Uloga neneuronskog holinergičkog sistema je u odražavanju ćelijskog mikrookruženja, a ne učešće u bronhokonstrikciji i sekreciji mukusa.

Mehanizam vagusne bronhokonstrikcija započinje delovanjem iritansa ili nespecifičnih stimulusa na iritansne receptore. Aktivaciju može da prourokuju i inflamacijski medijatori i duvanski dim delujući na C-vlakna.

Eferentno dejstvo parasimpatikusa odvija se preko aktivacije muskarinskih receptora acetilholinom: M^1 u ganglionima, M^2 na završecima postganglionskih nerava i M^3 na efektornim ćelijama. Najviše receptora ima na glatkim mišićima u velikim disajnim putevima, a zatim im se broj smanjuje ka mišićima manjih disajnih puteva. M^1 i M^3 receptori pospešuju kontrakciju mišića, odnosno sekreciju mukusa, dok M^2 receptor inhibira sintezu acetilholina i na taj način vrši autokontrolu holinergičkog sistema. U ganlionima, pored M^1 receptora transmisiju olakšavaju i nikotinski receptori (N). Neposredno dejstvo holinergičkog sistema odvija se preko M^3 receptora vezanog za protein G, koji ima tri subjedinice - α , β i γ . Zmijolikog je oblika sa sedam transmembranskih domena. Van ćelije se nalazi aminogrupa, a u ćeliji karboksilna grupa. Po aktivaciji receptora, guanozin difosfat vezuje se za α subjedinicu proteina G što stimuliše fosfolipazu CB koja dovodi do cepanja fosfoinositol-bifosfata na inositol trifosfat (IP_3) i diacil glicerol (DAG). IP_3 reaguje s receptorima na endoplazmatskom retikulumu dovodeći da oslobadjanja kalcijuma koji sam, i još više vezan s kalmodulinom aktivira lake lance miozina, omogućujući fosforilaciju miosina što vodi interakciji između aktina i miozina i sledstvenoj kontrakciji mišića. Alternativnim putem kontrakciju mišića pospešuje DAG aktivirajući protein kinazu C (PKC).

Holinergički sistem zatvara luk nervne kontrole održavanja stalnog tonusa bronha.

Uloga holinergičkog sistema u astmi

U astmi je pojačan ton vagusnog tonusa disajnih puteva i pojačana sekrecija mukusa u odnosu na zdrave osobe. Gubitak funkcije autoreceptora M_2 pod uticajem ozona, virusa i alergena smatra se osnovim razlogom za pojačanu aktivnost parasimpatikusa u astmi. Aktivacija holinergičkog sistema izrazito je bitna u akutizacijama bolesti.

Najveću ulogu holinergički sistem ima:

- u noćnoj astmi, gde je pokazano da antiholinergici mogu da uklone tegobe,
- astmi starijih (> 40 godina),
- intrinsink astmi,
- dugotrajnoj bolesti gde postoji sužene disajnih puteva i gde pojačan tonus disajnih puteva znatno potencira otpore strujanju vazduha kroz disajne puteve,
- virusnim akutizacijama,

- refleksnoj bronhokonstrikciji usled nadražaj nosa, traheje ili u okviru gastroezofagusnog refluksa
- u astmi udruženoj s hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, kod koje dominira uloga parasimpatikusa.

SIMPATIČKI NERVNI SISTEM

Simpatička inervacija je manje razvijena u plućima od parasimpatičke. Preganglionska vlakna potiču od gornjih 6 torakalnih segmenta sustiču se u vratnom i četiri ili pet torakalnih prevertebralnih ganglija. Dugi posleganglionski nervi (za razliku od kratkih parasimpatičkih) u hilusima pluća, kao što je to već navedeno, pridružuju se vlaknim vagusa. U ljudi vlakna simpatikusa inervišu krvne sudove, submukusne žlezde i ganglije parasimpatikusa, dok ih veoma malo ima u mišićima bronha. U završnim aksonima nalaze se adrenergičke vezikule, prečnika 30-50 nm. Egzocitozom se iz ovih vezikula izlučuje noradrenalin, ali i brojni kontransmiteri i neuromodulatori, kao što su to neuropeptid γ , supstanca P, adenzin i serotonin. Dejstvu noradrenalina, pridružuje se i njegov metabolit adrenalin iz medule nadbubrega. Adrenergičci deluju na više α i β receptora i shodno tome imaju različite uloge:

- α_1
 - vazokonstrikcija
- α_2
 - presinaptička inhibicija noradrenalina
 - inhibicija acetilholina iz holinergičkih nerava
 - inhibicija lipolize u adipocitima
 - inhibicija sekrecije insulina
 - stimulisanje agregacije trombocita
 - vazokonstrikcija u nekim delovima tela
- β_1
 - ubrzanje srčanog rada
 - kontraktilnost miokarda
 - ubrzanje provodjenja
 - lipoliza
- β_2
 - bronhodilatacija
 - vazodilatacija
- β_3
 - lipoliza

Jasno je da za delovanje disajnog sistema najbitnija uloga β_2 receptora. Ima i oko 30 – 40.000 na svakoj mišićnoj čeliji bronha svih disajnih puteva, ali se isto tako nalaze i na epitelnim i endotelnim ćelijama pluća i ćelijama koje učestvuju u astmatičnoj inflamaciji.

Takodje je u pitanju G proteinski zmijoliki receptor sa sedam transmembranskih domena i amino krajem van ćelije i karboksilnim krajem u ćeliji. Po aktivaciji receptora α_s subjedinica proteina G vezuje guanozin trifosfat (GTP) umesto guanozin difosfata (GDP), koji vezuje u inaktivnom stan. Gas s vezanim GTP odvaja se od receptora i u roku od nekoliko milisekundi katalizuje konverziju adenzin trifosfata (ATP) u ciklični adenzin monofosfat (cAMP), koji dalje aktivira protein kinazu A (PKA) da fosforiliše proteine. PKA fosforiliše lake lance miozina i receptore inositol trifosfata, čime se smanjuje odavanje kalcijuma iz endoplazmatskog retikuluma, i tako na dva načina smanjuje kontrakciju glatkih mišića bronha. Utiče i na ispušavanje jona K iz ćelije što doprinosi depolarizaciji membrane i relaksaciji mišića.

I adrenergički sistem, slično delovanju M_2 receptora u holinergičkom sistemu ima autoregulatorni mehanizam. Aktivacija α_2 receptora smanjuje presinaptičku sekreciju noradrenalina. Slično deluju i acetilholin, D_2 receptor dopamina, histaminski H_2 receptor, serotonin, adenzin i prostaglandini.

Uloga adrenergičkog sistema u astmi

Smatra se da simpatikus ima malu ulogu u održavanju tonusa bronha zdravih osoba. Ipak, posle simpatektomije dolazi do smanjenje volumena pluća i protoka vazduha kroz disajne puteve. U astmi mu je delovanje bitnije. Pokazano je da blokada β_2 receptora propranololom u astmatičara sužava disajne puteve, za razliku od zdravih ljudi gde ne utiče na kalibar bronha. Objašnjenje je da se u astmatičara simpatikus stalno suprotstavlja pojačanom tonusu parasimpatikusa.

U disajnim putevima astmatičara, za razliku od zdravih, dolazi do povećanja broja a receptora, posebno posle blokade β receptora ili posle delovanja bakterijskih endotoksina. Glavna uloga im je da utiču na protok krvi u plućima, a ne na lumen bronha.

Mada je bilo sugestija da u astmi dolazi do smanjenja broja β_2 receptora, posebno u teškoj astmi, nadjeno je suprotno. Na autopsijama umrlih od asme nalazi se veći broj β_2 receptora, tako da se objašnjenje za njihovo slabo delovanje u teškoj astmi nalazi u njihovom razdvajanju od efektnih mišića.

NEADRENERGIČKI-NEHOLENERGIČKI SISTEM

Ispitivanjem disajnih puteva više životinjskih vrsta nadjena je bronhodilatacija rezistentna na β -blokator propranolol, koja je prestaje posle destrukcije nerava ribljim neurotoksinom tetrodoksinom (TTX).

Na zamorcima, in vitro i in vivo pokazano je da se čak 60% kontrakcije glatkih mišića izazvane stimulacijom električnim poljem ne može sprečiti atropinom, ali se zato sprečava kada se neurotoksinom kapsaicinom razore nervna vlakna. Slično je nadjeno i kada se ovi neholinergički ekscitatorni nervi stimulišu etrom, formalinom, duvanskim

dimom i kapsaicinom, koji u manjoj dozi stimuliše nerve, a u većoj dozi ih razgradjuje. Isto je i nadjeno za sekreciju mukusa. Stimulacija aferentnih C-vlakana dovodi i do dilatacije krvnih sudova i povećanja mikrovaskulne propustljivosti koje su van uticaja antiholinergika i β blokatora, a može da se spreči kada se kapsaicinom razore nervna vlakna. Ovaj odgovor se naziva neurogena inflamacija. Sledstvene studije pokazale su da ekstravazacija plazme potpuno zavisi od nerava osetljivih na kapsaicin kada je izazvana hladnim vazduhom, hipertoničnim rastvorom i izokapničnom hiperpnojom, a delimično zavisi od ovih nerava kada je prouzrokuju histamin, bradikinin, acetilholin ili antigeni. Kasnije je pokazano neurogena inflamacija može da se spreči i davanjem antagonista supstance P (SP) i drugih antagonista medijatora autonomnog sistema koji nije ni adrenergički ni holinergički: **neadrenergički-neholenergički sistem, NANC** (2). Ovaj sistem se često naziva i **peptidergički** s obzirom da su mu u osnovi delovanja proteinski medijatori, a ne neka posebna nervna vlakna. Medijatori se luče kao kotransmiteri parasimpatikusa (vazointestinalni peptid), i simpatikusa (SP, neuropeptid g, serotonin adozin...), ali i iz mnogih drugih ćelija.

NANC može da bude inhibitorni i ekscitatorni. Medijatori inhibitornog sistema su purini vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) i azot-monoksid (NO), dok su medijatori ekscitatornog sistema neuropeptidi koji su inflamacijski neurotransmiteri: peptid povezan s kalcitoninskim genom (CGRP) i tahikinini. Opisano je pet tahikinina: supstanca P (SP), neurokin A (NKA), neurokinin B, neuropeptid K i neuropeptid γ .

INHIBITORNI NANC

U blizini krvnih sudova, žlezda i nevaskulnih glatkih mišića larinksa, traheje bronha i pluća nalaze se brojna nervna vlakna koja sadrže VIP. Vazoaktivni intestinalni peptid je bronhodilatator i vazodilator. Ima i imonodulacijsko dejstvo tako što inhibira stimulisane T limfocite, inhibirira stvaranje proinflamacijskih citokina i NO i stimuliše stvaranje antiinflamacijskog IL-10.

Nervni NO je glavni transmitter bronhodilatacijskog inhibitornog NANC. Nalazi se u nervnim vlaknima disajnih puteva, od traheje do malih disajnih puteva, i unutrašnjih i senzornih ganglija.

Uloga inhibitornog NANC u astmi

U mišjem modelu inflamacije perivaskulno, peribronhno i u alveolama nadjeni su receptori za VIP na mononuklearima i granulocitima, dok su na limfocitima i makrofagama iz BALa nadjeni mRNA za receptore VIP-a.

Za razliku od hroničnog bronhitisa gde je nadjeno više nerava koje sadrže VIP oko mukusnih žlezda, u blagoj i umerenoj astmi nalazi se isti broj ovakvih nerava kao i kod zdravih osoba. U teškoj astmi nalaženo je smanjenje nerava s VIP-om. Ima mišljenja da je u pitanju i razgradnja VIPa pod uticajem medijatora inflamacije (triptaze).

Lučenje NO je povećano u astmi, ali je teško reći u kojoj je meri to posledica povećanog stvaranja nervnog NO, jer je sigurno da do znatnog povećanja produkcije NO dolazi i pod dejstvom induktibilne sintetaze (iNOS), pre svega u makrofagama, i pod dejstvom

endotelne sintetaze (eNOS). Jedina potvrda da u astmi dolazi do izmenjenog stavanja nNO je nadjena povezanost polimorfizma gena za nNOS i astme kod američkih belaca. NO u sadejstvu s oksidativnim stresom nitrosilacijom oštećuje proteine u plućima. Mada, pored bronhodilatacijske uloge, ispoljava i inhibiciju mikrovaskulne propustljivosti, NO u astmi može da poveća ekstravazaciju plazme zato što kao snažan vazodilatator i bitnije poveća volumen krvi u kapilarima i na taj način pospeši ekstravazaciju plazme.

EKSCITATORNI NANC

SP, NKA i CGRP su glavni inflamacijski neurotransmiteri ekscitatornog NANC-a.

Neuropeptidi se sintetišu u senzornim nervima i stokiraju se u završecima aksonskih kolaterala. Glavni promoteri produkcije ovih tranmitera su **neurotrofini**. Dokazano je da faktor rasta nerava (NGF) povećava ekspresiju SP. Inače, osnovni zadaci neutrofina su da kontrolišu održavanje, povećavanje preživljavanja i diferencijaciju senzornih nerava, kao i kontrolisanje povećavanja osetljivosti nervnih završetaka. U fiziološkim uslovima potiču iz ćelija nervnog tkiva: Glia, Schwannovih i samih nervnih ćelija, dok ih u inflamaciji stvaraju i fibroblasti, mastociti, makrofage i T i B limfociti. Osamnaest sati posle provokacije alergenima u BAL je nadjeno značajno povećanje neurotrofnog faktora iz mozga, neutrofina 3 i NGF.

Ekscitatorni neurotransmiteri stvaraju se i u imunim i inflamacijskim ćelijama. Dokazano je da se pod inflamacijskim stimulusima, kao što je to lipopolisaharid (LPS), eozinofili, monociti, makrofagi, limfociti i dendritičke ćelije produkuju SP.

Faktor inhibicije leukemije (LIF), citokin iz porodice IL-6, takodje potstiče produkciju neurokinina. Luči se iz fibroblasta, glatkih mišići bronha i epitelnih ćelija pod uticajem IL-1 β , IL-6 i anti-IgE. Nadjeno je da povećava sintezu i oslobađanje tahikinina i ekspresiju mRNA za receptor tahikinina na holinergičkim i senzornim nervima.

Neutralna endopeptidaza (NEP), koja se nalazi u epitelu disajnih puteva i angiotenzin konvertujući enzim (ACE) u endotelu pluća, kontrolišu količinu izlučenih neurotransmitera inaktivirajući ih i razgradjujujući.

Neurotransmiteri najveći deo aktivnosti ispoljavaju delujući na tahinikininske receptore NK1, NK2 i NK3. Prema sadašnjim saznanjima bitnija su prva dva receptora, koji se nalaze na mišićima, žlezdama i krvnim sudovima bronha. NK1 je nalažen i na nervima, a NK2 i na T-limfocitima, makrofagama i mastocitima. Sva tri receptora pokazuju najveći afinitet za vezivanje tri neurotransmitera: najviše SP, manje NKA i još manje NKB.

Ekscitatorni NANC u astmi

Pod uticajem aktivacije senzornih nerava i dejstvom medijatora dolazi do povećanja stvaranja neurotransmitera. Više ih je u astmi nego u zdravih osoba. Oslobađaju ih alergeni, ozon i hipertoni rastvori. Pored povećanog stvaranja tahikinina, povećan je i broj tahikininskih receptora u astmi. Nadjena je veća ekspresija mRNA za NK1 i NK2 u bronhima i subpleurno, kao i povećanje NK1 na epitelnim ćelijama disajnih puteva – najviše na peharastim, submukusnim žlezdama (vodi hipersekreciji) i endotelnim kapilarima (povećava

ekstravazaciju). Pokazano je da antagonisti NK1, NK2 i/ili NK3 smanjuju hiperodzivnost izazvanu alergenima, limunskom kiselinom i SP i smanjuju kašljanje.

Neurotransmiteri ekscitatornog sistema, pre svega SP i NKA, utiču praktično na sva patofiziološka zbivanja u astmi. Uključeni su mehanizmi koji zavise i koji ne zavise od tahikininskih receptora. Povećavaju kontrakciju glatkih mišića broha, sekreciju submukoznih žlezda i mikropermeabilnost. Stimulišu holinergičke nerve, monocite, makrofage i T i B limfocite. Degranulišući mastocite oslobadjaju histamin, serotonin i faktor nekroze tumora α . Pospješuju hemotaksu eozinofila, direktno i potenciranjem dejstva faktora aktivacije trombocita (PAF), leukotriena 4 (LTB4) i interleukina 5 (IL-5). Privlače i neutrofile kojima povećavaju i vaskulnu adheziju. Izazivaju citotoksičnost, produkciju superoksida i oslobađanje IL-8 iz polimorfonukleara. Verovatno se pridružuju holinergičkoj reakciji u okviru astmatičnog odgovora izazvanog gastroezofagusnim refluksom. Učestvuju i u remodelovanju disajnih puteva delujući na fibroblaste.

PRESINAPTIČKA MODULACIJA NERVNE INFLAMACIJE

Senzorne neurone koji sadrže neuropeptide i izazivaju neurogenu inflamaciju, karakteriše ekspresija receptora i jonskih kanala koji ih čine podložnim raznim uticajima iz okolne sredine. Receptori i jonski kanali mogu biti ekscitatorni i inhibitorni. Brojni prostanoide, leukotrieni, histamin, serotonin, bradikin i drugi medijatori aktiviraju senzorne nerve delujući na ove receptore. Primera radi, tako deluje i kapsaicin za koga je već pretdno navedeno da, u zavisnosti od date doze, ekscitira i razara nerave. Skoro je otkriven receptor na koji deluje kapsaicin. Radi se o vaniloidnom receptoru VR-1, koji je transmembranski protein sa 7 domena. Na ovaj receptor deluju i anandamid (AEA), hidroperoksid-eikosatetranoid (HPETE) i LTB4 iz makrofaga i mastocita. Pretpostavka je da su posledica ovog delovanja osećaj stezanja u grudima, kašalj, refleksna bronhokonstrikcija, hipersekrecija i neurogena inflamacija. Osećaj stezanja u plućima ekvivalent je bola, tako da to u potpunosti upotpunjuje klasične znake zapaljenja u astmi (3).

Postoje još mnogi ekscitatorni receptori, na primer P2 \times 3 koji stimulše ATP iz oštećenog tkiva, prostaglandinski PGs, serotoniniski 5-HT₃, bradikininski B₂ i histaminski H₁. Primeri ekscitatornih jonskih kanala su kanali osetljivi na kiselinu (ASIC), rasuti po celom centralnom nervnom sistemu, natrijumski kanali.

Inhibitorni receptori i kanali, za sada, uglavnom pružaju objašnjenje dejstva farmaceutika koji treba da ublaže ili otklone tegobe izazvane aktiviranjem senzornih nerava, kao što, na primer, opoidi smiruju kašalj delujući na njihove μ -receptore. Daljim studijama ovih receptora i kanala otvara se put i za razvoj novih lekova.

ZAKLJUČAK

Autonomni nervni sistemi, parasimpatikus, simpatikus, neadrenergički-neholenergički sistemi i njihovi transmiteri izlučeni iz drugih struktura, pre svega inflamacijskih ćelija, igraju bitnu ulogu u patofiziologiji astme. Prema savremenom shvatanju poremećeni su sekundarno, a ne primarno. Bitna uloga im je u održavanju stalnosti astmatične inflamacije

i kada nema spoljnih provocirajućih činilaca. Mogu da započnu akutizaciju bolesti ili da potenciraju akutizaciju bolesti izazvanu inflamacijskim medijatorima.

LITERATURA

1. Joss GF, Geppetti P. Neural mechanisms in asthma. U. Chung F., Fabri LM (ed.) Asthma. European Respiratory Monograph 23, 2003; 138-63.
2. Barnes PJ, Baraniuk J, Belvisi MG. Neuropeptides in the respiratory tract. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1187-98, 1391-99.
3. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. U. Chung F., Fabri LM (ed.) Asthma. European Respiratory Monograph 23, 2003; 8: 84-113.

ULOGA GLATKIH MIŠIĆA U NASTANKU BRONHOOPSTRUKCIJE

Ivana Stanković

Klinika za plućne bolesti Knez Selo, Klinički centar Niš

Adresa autora:

Ivana Stanković

Klinika za plućne bolesti Knez Selo, Klinički centar Niš

THE ROLE OF SMOOTH MUSCLES IN BRONCHOCONSTRICTION

Ivana Stanković

Clinic for Pulmonary diseases and tuberculosis, Knez Selo, Clinical Centre Niš

Author's address:

Ivana Stanković

Clinic for Pulmonary diseases and tuberculosis, Knez Selo, Clinical Centre Niš

SAŽETAK

Dobro je poznato da kontrakcija glatkih mišića u disajnim putevima predstavlja jednu od ključnih komponenti koje su u osnovi bronhokonstrikcije – osnovne karakteristike akutnog napada astme. Isto tako, dobro je poznato da je struktura disajnih puteva kod bolesnika sa astmom poremećena i da se razlikuje od stanja kod zdravih osoba. Cilj ovog teksta je da pruži informacije i otkrićima u vezi sa morfološkim i fiziološkim promenama na glatkim mišićima disajnih puteva u astmi.

Ključne reči: Glatki mišići, astma, disajni putevi, bronhokonstrikcija.

ABSTRACT

It is well recognized that contraction of airway smooth muscles is the principal component underlying the bronchoconstriction that characterizes the acute phase of an asthmatic attack. It is also well established that the airway structure of asthmatic subjects is abnormal. The aim of this paper is to provide basic information on cellular morphology and physiology of smooth muscle cells.

Key words: Smooth muscle, asthma, airways, bronchoconstriction.

Bronhijalna astma je oboljenje koje se karakteriše bronhijalnom hiperreaktivnošću, inflamacijom i opstrukcijom disajnih puteva. Čelije glatkih mišića disajnih puteva (GMDP), odgovorne za tonus bronhija, do skora su smatrane pasivnim ćelijama koje jednostavno odgovaraju na neurogene signale i inflamatorne medijatore. U svetlu današnjih saznanja ove ćelije nisu samo kontraktilne ćelije, već ćelije koje mogu imati i imuno-efektnu ulogu u hroničnoj astmi i to proliferacijom, sekrecijom citokina, ekspresijom adhezivnih molekula i interakcijom sa različitim inflamatornim ćelijama. To može obuhvatiti i promene fenotipa ćelija glatkih mišića i kao rezultat toga ove ćelije imaju ključnu ulogu u orkestriranju inflamacije i remodelovanju disajnih puteva kod astme.

Ćelije glatkih mišića disajnih puteva funkcionišu kao primarne efektorne ćelije koje regulišu bronhomotorni tonus. Započinjanje i razvoj kontrakcije ovih ćelija regulisani su povećanjem jona kalcijuma (Ca^{+2}) koji ulaze u citozol uglavnom iz ekstracelularne sredine, pa stoga promena homeostaze kalcijuma može pokrenuti bronhijalnu hiperreaktivnost kod bolesnika s astmom. Nakon stimulacije glatkih mišića disajnih puteva bronhokonstriktorima (histamin, metaholin) inicijacija kontraktilnog odgovora zavisi od stimulacije fosfolipaze (PLC) zavisnog puta. Vezivanjem bronhokonstriktora za receptor u ćelijskoj membrani, pridruženi protein G koji se nalazi kao heterotrimerni kompleks (α , β i γ subjedinica) se disocira. Oslobođena subjedinica α stimuliše PLC koja konvertuje fosfatidilinozitol bifosfat u inozitol trifosfat (IP3) i diacilglicerol (DAG). IP3 se vezuje za specifične receptore na endoplazmatskom (sarkoplazmatskom retikulumu što dovodi do oslobađanja Ca^{+2} iz intracelularnih deopa. DAG aktivira protein kinazu i tako stimuliše ulazak kalcijuma u citozol. Povećanje nivoa slobodnog kalcijuma u citozolu vodi kontrakciji glatkih mišića u disajnim putevima. Oni se mogu kontrahovati direktno dejstvom agonista kao što su histamin, leukotrieni (LT), tromboksan, prostaglandin (PG)D2, PGF2 α , faktor aktivacije trombocita (PAF), endotelin-1 koji aktiviraju receptore na ćelijama glatkih mišića (direktni bronhokonstriktori). Bronhokonstrikcija takođe može biti indukovana konstriktorima oslobođenim iz drugih ćelija. Tako adenzin i alergeni dovode do bronhokonstrikcije oslobađanjem medijatora (histamina i leukotriena) iz mastocita dok bradikinin oslobađa bronhokonstriktore (Acetilholin, supstanca P, neurokinin A, tahikinin) iz nerava disajnih puteva (indirektna bronhokonstrikcija).

Relaksacija glatkih mišića disajnih puteva nastaje β 2-adrenoreceptora ili prostanoid receptora (EP2) vezanih za adenilnu ciklazu preko stimulatornog G proteina (Gs). Nakon stimulacije ovih receptora dolazi do disocijacije Gs i oslobađanja α subjedinice koja potom aktivira adenilnu ciklazu, a ona konvertuje adenzin trifosfat (ATP) u ciklični adenzin monofosfat (cAMP). Stvoreni cAMP dalje aktivira protein kinazu A (PKA), a ona fosforiliše ključne intracelularne proteine u ćeliji i dovodi do relaksacije glatkih mišića disajnih puteva. Nekoliko endogenih produkata su bronhodilatatori i svoje dejstvo ostvaruju ili aktivacijom bronhodilatatornih receptora na glatkih mišića (epinefrin, vazoaktivni intestinalni peptid, PGE2, prostaciklin) ili oslobađanjem endogenih bronhodilatatora kao što su azot oksid (NO) ili PGE2.

Jedna od karakteristika bronhijalne astme je remodelovanje disajnih puteva što se definiše kao trajna izmena strukture disajnih puteva, a rezultira opstrukcijom i povećanjem otpora u disajnim putevima. Remodelovanje disajnih puteva obuhvata značajno uvećanje mase glatkih mišića disajnih puteva i to zbog povećanja broja ćelija (hiperplazija) i povećanja veličine ćelija (hipertrofija) što doprinosi zadebljanju zida disajnih puteva u bolesnika s astmom i može imati značajan efekat na kontraktilni odgovor disajnih mišića i biti glavni mehanizam u nastanku bronhijalne hiperreaktivnosti i opstrukcije u ovoj bolesti.

Brojna ispitivanja su pokazala da izlaganje ćelija glatkih mišića mitogenima, kao što su citokini ili faktori rasta, menja njihovu kontraktilnost, remeti homeostazu kalcijuma i indukuje hipertrofiju i hiperplaziju glatkih mišića. Zapažanje da kontraktilni agonisti

indukuju proliferaciju ćelija glatkih mišića može predstavljati vezu između hronične stimulacije mišićne kontrakcije i proliferacije ćelija glatkih mišića. Proliferaciju stimulišu epitelni faktor rasta (EGF), inzulinu sličan faktor rasta (IGF-1), histamin, endotelin-1, tromboksan i LITD4 i to povećavanjem koncentracije Ca^{+2} u citozilu aktivacijom PLC. Antiproliferativni efekat imaju PGE2, β 2-agonisti, NO, glikokortikoidi, transformirajući faktor rasta (TGF)-1 β i heparin.

Pored proliferativnih i kontraktilnih svojstava ćelije glatkih mišića imaju sposobnost produkcije inflamatornih medijatora.

U disajnim putevima obolelih od astme povećana je ekspresija inducibilne ciklooksigenaze (COX)2. COX-2 je indukovana u epitelnim ćelijama disajnih puteva inflamatornim citokinima i to: interleukin (IL)- β , faktor tumorske nekroze (TNF) α i interferon (INF)- γ . Dominantni produkti COX-2 u glatkim mišićim disajnih puteva su PGE2 i prostaciklin. Pošto PGE2 inhibira proliferaciju glatkih mišića ovo ukazuje na „feedback“ kontrolni sistem u inhibiciji proliferativnog odgovora na inflamatorne stimulse.

NO je produkt mnogih strukturnih i inflamatornih ćelija na mestu inflamacije. NO slično PGE2 ima antiproliferativni efekat na glatke mišiće i selektivni supresivni efekat na Th1 podklasu T helper ćelija što znači da povećan nivo NO može dovesti do predominantno Th2 odgovora koji je karakterističan za astmu.

Glatki mišići disajnih puteva imaju sposobnost stvaranja brojnih citokina i hemokina i na taj način učestvuju u održavanju hronične inflamacije kod astme. Tako glatki mišići disajnih puteva produkuju GM-CSF u odgovoru na IL- β , TNF- α i INF- γ i ekspimiraju gene za hemokine RANTES i IL-8 oslobađaju ih u odgovoru na inflamatorne citokine što ukazuje da glatki mišići disajnih puteva učestvuju u uplivu inflamatornih ćelija u disajne puteve.

Nakon stimulacije inflamatornim medijatorima ćelije glatkih mišića ekspimiraju adhezione molekule i to: intracelularni adhezioni molekul (ICAM)-1 i vaskularni ćelijski adhezioni molekul (VCAM)-1 što dovodi do adhezije inflamatornih ćelija za površinu ćelija glatkih mišića. Adherenca aktiviranih T ćelija rezultira ekspresijom molekula klase II glavnog histokompatibilnog kompleksa na ćelijama glatkih mišića što vodi promeni fenotipa. Suprotno ovome pokazano je da inhalacioni kortikosteroidi inhibiraju ekspresiju adhezivnih molekula menjajući aktivnost gena promotera.

U disajnim putevima obolelih od astme postoji kompleksna interakcija između inflamatornih ćelija i drugih strukturnih ćelija disajnih puteva. Od posebnog je značaja interakcija između epitelnih ćelija i ćelija glatkih mišića. Epitelne ćelije ekspimiraju veliki broj medijatora u disajnim putevima bolesnika s astmom i stoga imaju značajan uticaj na funkciju glatkih mišića. One oslobađaju PGE2 i NO, koji relaksiraju glatke mišiće disajnih puteva i inhibiraju njihovu proliferaciju. Međutim, epitelne ćelije imaju i sposobnost sinteze bronhokonstriktora poput endotelina-1, pa čak i acetilholina kao i različitih faktora rasta (PDGF, EGF, IGF-1) koji povećavaju proliferaciju glatkih mišića i doprinose nastanku bronhoopstrukcije.

LITERATURA

1. Amrani Y, Panettieri J. Modulation of calcium homeostatic mechanism for altering smooth muscle responsiveness in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:39-45.
2. Amrani Y, Panettieri RA. Cytokines induce airway smooth muscle cell hyperresponsiveness to contractile agonists. *Thorax* 1998;53:713-16.
3. Black JL, Johnson PR. Factors controlling smooth muscle proliferation and airway remodelling. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:47-51.
4. Black JL, Roth M, Lee J, Carlin S, Johnson P. Mechanisms of airway remodeling. *Airway Smooth Muscle. Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 2001;164:S63-66.
5. Barnes P.J. Pharmacology of airway smooth muscle. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 1998; 158:S123-132.
6. Elias J.A. Airway remodeling in asthma. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 2000; 161:S168-171.
7. Hall L.P. Second messengers, ion channels and pharmacology of airway smooth muscle. *Eur Respir J* 2000;15:1120-1127.
8. Kotlikoff M.L., Wang Z.X. Calcium release and calcium activated Chloride Channels in airway smooth muscle cells. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 1998; 158:S109-114.
9. Lazaar A.L., Amrani Y, Panettieri RA. The role of inflammation in the regulation of airway smooth muscle cell function and growth. In: Busse W, Holgate S (eds), *Asthma and Rhinitis*, pp. 1402-13. Oxford: Blackwell Science, 2000.
10. Noveral JP, Rosenberg SM, Anbar RA, Pawlowski NA, Grunstein MM. Role of endothelin-1 in regulating proliferation of cultured rabbit airway smooth muscle cells. *Am.J.Physiol.* 1992;263:L317-24.
11. Panettieri RA, Tan EML, Ciocca V et al. Effects of LTD₄ on human airways smooth muscle cells proliferation, matrix expression, and contraction in vitro: Differential sensitivity to cysteinyl leukotriene receptor antagonists. *Am.J.Respir.CellMol.Biol.* 1998;19:453-61.
12. Saunders MA, Belvisi MG, Patel HJ, Barnes PJ, Yacoub MH, Michell JA. *Am.J.Respir. Crit.CareMed.*, 21998;157:A35.
13. Tao FC, Tolloczko B, Eidelman DH, Martin JG. Enhanced Ca²⁺ mobilization in airway smooth muscle contributes to airway hyperresponsiveness in an inbred strain of rat. *Am.J.Respir.Crit. Care Med.* 1999; 160:446-53.
14. Thomas CF, Limper AH. Phosphatidylinositol kinase regulation of airway smooth muscle cell proliferation. *Am.J.Respir.Cell Mol. Biol.* 2000;23:429-30.
15. Toker A. Protein kinases as mediators of phosphoinositide 3-kinase sign. *Mol. Pharmacol.* 2000;57:652-8.

ASTMA I SPORT

Aleksandra Dudvarski-Ilić

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa autora:

Aleksandra Dudvarski-Ilić,

Klinički centar Srbije, Institut za plućne bolesti i TBC,

11000 Beograd, Višegradska 26

ASTHMA AND SPORTS

Aleksandra Dudravski-Ilić

Institute for Pulmonary Diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia

Author's address:

Aleksandra Dudvarski-Ilić,

Institute for Pulmonary Diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia,

11000 Belgrade, Višegradska 26

SAŽETAK

Astma i alergijske manifestacije predstavljaju rastući problem za aktivne sportiste. Prevalenca astme indukovane naporom (AIN) znatno se povećava poslednjih decenija među takmičarima koji se bave sportovima koji zahtevaju najveću izdržljivost. Veliki procenat vrhunskih sportista ima dijagnozu alergijskog rino- konjunktivitisa. Direktna i indirektna bronhijalna hiperreaktivnost (BHR) kod sportista je uzrokovana imunosupresijom uzrokovanom naporom, koja povećava osetljivost respiratornog trakta za infekcije, i hiperpneom uzrokovanom naporom, koja dovodi do veće ekspozicije disajnih puteva alergenima, česticama i gasovima.

U diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti: laringealnu disfunkciju uzrokovanu naporom, disfunkciju glasnih žica, laringealni prolaps i laringomalaciju. Terapijski režimi kod sportista i u opštoj populaciji su isti. Kod sportista je važno rano prepoznavanje bolesti, edukacija samih takmičara i članova njihovog tima kao i adekvatna profilaksa.

Ključne reči: astma indukovana naporom, sport

ABSTRACT

Asthma and allergy represent increasing problems for actively competing athlete. The prevalence of exercise - induced asthma (EIA) has increased over the last decades especially amongst elite endurance athletes. Rhino- conjunctivitis occurs very frequently in athletes. Direct and indirect bronchial hyperresponsiveness (BHR) in athletes is caused by effort- induced immunosuppression with increased vulnerability to respiratory tract infections and exercise-induced hyperpnoea causing the airways to be exposed to higher than normal levels of allergens, particles and gases.

In differential diagnoses it has to be excluded: exercise-induced laryngeal dysfunction, vocal cord dysfunction, laryngeal prolapse and laryngomalacia. Asthma therapy of athletes and in the general population is the same. Very important is early recognition of asthma in athletes as well as education of the sportsmen and their coaches and prophylaxis.

Key words: exercise- induced asthma, sport

UVOD

Astma i alergijske manifestacije predstavljaju rastući problem za aktivne sportiste. Prevalenca astme indukovane naporom (AIN) povećala se u toku poslednje dve decenije naročito među takmičarima koji se bave sportovima koji zahtevaju najveću izdržljivost [1]. Postoje dokazi da takve vrste sportova mogu izazvati bronhijalnu hiperreaktivnost (BHR) i uzrokovati inflamaciju u disajnim putevima. Intenzivni treninzi, takmičenja kao i uticaji spoljašnje sredine su faktori koji dovode do ovih pojava. U zimskim sportovima, inhalacija hladnog vazduha predstavlja taj faktor spoljašnje sredine, dok ekspozicija plivača organskim produktima hlora koji se oslobađaju iz zatvorenih bazena takođe predstavlja sličan faktor rizika. Sve ovo je dovelo do razvoja dobrih dijagnostičkih kriterijuma za AIN i BHR koje su udružene sa sportom.

Medicinska komisija Međunarodnog olimpijskog komiteta je 1993. godine redukovala upotrebu inhalacionih beta-2 agonista, čak i kod sportista astmatičara, i dozvolila upotrebu samo brzo-delujućih beta-2 agonista (salbutamola i terbutalina). S obzirom na to da nije dokazan uticaj ovih lekova na rezultate takmičenja, 1996. godine ova komisija je dozvolila i upotrebu salmeterola, dugodelujućeg beta-2 agonista. Kasnije, 2001. godine formoterol je dozvoljen kako od strane Medicinske komisije tako i od strane Svetske antidoping agencije. Ova pravila su dopunjena decembra 2001.godine time da lekar tima mora da dostavi dokumentaciju o reverzibilnosti bronhoopstrukcije, bronhijalnoj hiperreaktivnosti kao i eventualnom postojanju bronhokonstrikcije indukovane naporom (BIN). Od 2004.godine sprovedena je restrikcija upotrebe inhalacionih kortikosteroida, čime je smanjena mogućnost antiinflamacijske terapije. Međutim, mišljenje je da bavljenje sportom nikako ne treba da nanese štetu i da vrhunski sportisti treba da primaju optimalnu terapiju kako simptomatsku, tako i profilaktičku. Zbog toga je Evropska akademija za alergiju i kliničku imunologiju kao i Evropsko respiratorno udruženje sačinilo program kojim bi se pravizisao problem astmatičara koji se bave vrhunskim sportom.

Epidemiologija astme, alergija i bronhijalne hiperreaktivnosti kod sportista

Astma ima veću prevalenciju kod sportista u poređenju sa opštom populacijom. U letnjim sportovima, ova prevalencija se kreće od 3,3 - 22,8% [2], a u zimskim sportovima je čak i veća, 2,8 - 54,8% . Prema jednoj švedskoj studiji, 15% mladih takmičara skijaša ima potvrđenu dijagnozu astme, 18% ih se leči antiastmatskim lekovima, za razliku od kontrolne grupe gde su nađeni znatno manji procenti (6% i 7 %).

BHR je vrlo česta kod plivača. Utvrđeno je da takmičari plivači imaju BHR znatno češće nego osobe kontrolne grupe (78% prema 36%). Polenska kijavica je znatno češća kod takmičara koji se bave letnjim sportovima [3].

Dokazano je, takođe, da postoji povećana proporcija atopije kod mlađih sportista, koji imaju izražene simptome izazvane inhalacionim alergenima.

Ishod bolesti kod sportista još uvek nije detaljno ispitan. Kod plivača, koji su prestali da se bave sportom, simptomi BHR i astme su se znatno smanjivali ili čak i nestali, dok su se simptomi i eozinofilna inflamacija pojačavali kod plivača koji su nastavili da se bave

sportom u narednih 5 godina. Na taj način je postavljena pretpostavka da intenzivni trening može izazvati inflamaciju u disajnim putevima kao i simptome astme kod osoba sa već postojećom predispozicijom [4].

Rinitis i konjunktivitis kod sportista

Rinitis se vrlo često sreće kod sportista, prema nekim podacima [5] čak 56% sportista ima anamnezu o alergijskom rinokonjunktivitisu. Kao i kod astme, prevalenca rinitisa je u stalnom porastu (8% osamdesetih godina dvadesetog veka u odnosu na 17% 1996. godine).

Alergijski rinitis pokazuje negativne efekte na rezultate sportista, naročito u proleće. Simptome ispoljavaju posebno takmičari koji se bave sportovima u vodi. Sportisti koji su sezonski primali intranazalne kortikosteroide (jednom dnevno, 8 nedelja) imali su značajno smanjenje simptoma, poboljšanje kvaliteta života kao i bolje takmičarske rezultate.

S obzirom da su astma i rinitis vrlo često udruženi, čak i u odsustvu atopijske konstitucije, kod sportista sa rinitisom uvek treba obaviti i ispitivanje na astmu i BIN, i to koristeći ARIA vodiče (Alergijski rinitis i njegov uticaj na astmu).

Bronhijalna hiperreaktivnost kod sportista

Razvoj BHR je veoma kompleksan, iako postoje zajednički faktori rizika za sve sportiste. Oni uključuju: imunosupresiju uzrokovanu naporom, koja povećava osetljivost respiratornog trakta za infekcije i hiperpneu uzrokovanu naporom, koja dovodi do veće ekspozicije disajnih puteva alergenima, finim česticama i gasovima [6].

Ekspozicija inhalacionim alergenima je značajna kod biciklista i atletičara, dok su iritanti i gasovi važan faktor kod plivača i klizača. Bronhoskopski nalazi kod skijaša su pokazali oštećenje disajnih puteva koje je uzrokovano dehidracionim stresom, koji dovodi do eksudacije plazme u cilju očuvanja vlažnosti sluznice disajnih puteva. Ukoliko su glatki mišići ponavljano izloženi produktima iz plazme, javlja se njihova pojačana kontraktilnost uzrokovana medijatorima (leukotrienima i prostaglandinima). Kod sportista koji se bave zimskim sportovima, ovo može voditi nespecifičnoj BHR, koja se ne mora uvek interpretirati kao indikator astme. Pokazalo se da kod skijaša i klizača terapija inhalacionim kortikosteroidima ili antagonistima leukotriena nije imala efekta. Potrebno je razviti druge strategije u cilju smanjenja nivoa potencijalnih alergena (nivo hlora u bazenima, kao i azot dioksida u ledenim dvoranama), kao i korišćenje specijalnih maski.

Fizičko vežbanje podrazumeva izvestan stepen stresa u respiratornom traktu u toku eliminacije ugljen dioksida da bi se mišići snabdeli dovoljnim količinama kiseonika. Ovaj proces zahteva pojačanu ventilaciju. Pojačan nivo ventilacije i disanje na usta u toku intenzivnih treninga pojačava dispoziciju alergena u distalne delove pluća. Ovaj mehanizam igra naročito ulogu u nastanku simptoma kod sportista astmatičara i onih kod kojih je registrovana BHR.

Oboljenja slična astmi kod sportista

U diferencijalnoj dijagnozi astme kod sportista postoji nekoliko oboljenja na koje treba misliti, a to su: laringealna disfunkcija uzrokovana naporom, disfunkcija glasnih žica, laringealni prolaps i laringomalacija. Sve ove pojave imaju kao znak inspiratorni stridor, koji se javlja pri maksimalnom opterećenju a spontano nestaje 5 minuta po prestanku treninga. Gastroezofagealni refluks je sledeća moguća dijagnoza ili komorbidni faktor u laringealnoj disfunkciji.

Hiperventilacija uzrokovana naporom, plućni edem uzrokovan plivanjem kao i arterijska hipoksemija uzrokovana naporom se često viđaju kod veoma utreniranih sportista i udružene su sa respiratornim simptomima ali ne i direktno sa bronhijalnom opstrukcijom. Sva ova stanja treba dobro ispitati i isključiti, s obzirom na to da veliki broj sportista prima nepotrebno antiastmatsku terapiju (inhalacione kortikosteroide i beta-2 agoniste), koja ne poboljšava respiratorne simptome izazvane naporom.

Terapija astme i BHR kod sportista

Poslednjih decenija je postalo jasno da antiastmatsku terapiju veoma često koriste takmičari u raznim sportovima, a naročito kros-kantri skijaši. Prema podacima sa Zimskih olimpijskih igara 1998. godine jedna četvrtina sportista je imala dokumentovanu BIN, a među njima su najčešći bili kros-kantri skijaši [7].

Malo je verovatno da je astma koja se razvija kod vrhunskih sportista u toku njihove karijere identična onoj koja se sreće u uobičajenoj kliničkoj praksi. Pokazalo se da sportisti imaju slabiji bronhijalni odgovor na adenozin, manji nivo izdahnutog azot monoksida (NO), manje eozinofila u disajnim putevima kao i redukovan broj mast ćelija u poređenju sa astmatičarima koji nisu sportisti. Međutim, i pored ovih razlika, ne postoje dokazi koji bi ukazivali na potrebu primene različite terapije kod sportista s astmom i obolelih od astme koji se ne bave sportom.

Inhalacioni beta-2 agonisti omogućavaju delimičnu ili potpunu zaštitu od BIN (nakon 30 minuta od početka inhalacije). Međutim, dugotrajna terapija beta-2 agonistima dovodi do pojave tolerancije, smanjujući protektivni efekat koji se ogleda u manjoj dužini dejstva leka dok je efekat na bronhodilataciju jedan sat po inhaliranju leka nepromenjen [8].

Terapija inhalacionim kortikosteroidima, metilksantinima i modulatorima leukotriena omogućava delimičnu profilaksu BIN, dok su antihistaminici i antiholinergici bez efekta u ovim situacijama. Kromoni (kako hromoglikat tako i nedokromil) imaju takođe ograničeno dejstvo na BIN.

Prevenција astme i edukacija kod sportista

Astma i alergijski rinokonjunktivitis su najčešće bolesti respiratornog trakta kod sportista. Astma predstavlja naročiti problem kod sportista ukoliko je izazvana naporom, koji predstavlja važan stimulans za razvoj bronhokonstrikcije. Kao i rinokonjunktivitis, tako i astma može značajno uticati na kvalitet života i mogućnosti sportista da ostvare vrhunske rezultate.

Kod svih sportista sa dokazanom astmom veoma je značajno rano prepoznavanje bolesti, edukacija, razvijanje preventivnih strategija i, ukoliko je potrebno, uvođenje preventivne terapije [9].

Kvalitetna edukacija samih sportista, trenera i sportskih lekara mora dovesti do pravovremenog prepoznavanja simptoma od strane gornjih i donjih delova respiratornog trakta, što iziskuje detaljne dijagnostičke procedure [10]. Rano prepoznavanje simptoma i pravilna dijagnoza su prvi korak ka adekvatnom lečenju.

Profilaksa je važan deo terapijske strategije. Ona obuhvata individualnu kontrolu spoljašnje sredine, savete za pravilno vežbanje i, ukoliko je to potrebno, profilaktičku farmakološku terapiju. Veoma je važno da se terapijske opcije slažu sa pravilima anti-doping kontrole kao i da omogućavaju optimalnu kontrolu simptoma i minimalne neželjene efekte.

Preporuke za postavljanje dijagnoze astme-indukovane naporom, bronhokonstrikcije indukovane naporom i bronhijalne hiperreaktivnosti kod sportista

1. Podaci o ponavljanim simptomima bronhijalne opstrukcije kao što su: stezanje u grudima, zviždanje i kašalj koji su provocirani različitim stimulusima, na prvom mestu naporom. Laboratorijski testovi, sami za sebe, nisu dovoljni za postavljanje dijagnoze.
2. Simptome treba verifikovati utvrđivanjem reverzibilnosti bronhoopstrukcije indukovane naporom ili drugim metodama utvrđivanja indirektno ili direktno BHR.
3. Moguće diferencijalne dijagnoze treba detaljno ispitati na osnovu anamneznih podataka, kliničkog pregleda i izvođenjem adekvatnih laboratorijskih testova.
4. Kada se objektivno utvrde simptomi i znaci bronhijalne opstrukcije, bilo spontano ili nakon fizičke aktivnosti, potrebno je uvođenje terapije čak i kada se ne obave objektivna merenja. Ipak, postojanje simptoma mora voditi ka obavljanju adekvatnih objektivnih testova [11].
5. Kada se sportisti propiše antiastmatska terapija, mora se redovno pratiti da bi se procenio efekat terapije. Ako se utvrdi da terapija nema efekta, treba razmišljati o promeni terapije ili ponovo obaviti dijagnostiku. Kod sportista treba uvek primenjivati najniže moguće doze lekova koje dobro kontrolišu simptome.

ZAKLJUČAK

Sportisti koji imaju bronhijalnu astmu ili neku alergijsku manifestaciju treba da prihvate činjenicu da boluju od stanja koja su veoma česta kao i da će korišćenjem pravilne terapije moći da bezbedno treniraju i dostignu maksimalne rezultate. Alergijski rinitis, astma i astma indukovana naporom nikako ne treba da budu ograničavajući faktor za sportiste koji se bave čak i vrhunskim sportovima.

Uvek treba imati na umu da su vrhunski sportisti uzori za decu i populaciju adolescenata. Pravilna terapija astme, koja je svakako prihvaćena od strane anidoping komisije, je veoma važna za aktivne sportiste ali isto tako ima i značaj u opštoj populaciji. Znanja dobijena studijama obavljenim na vrhunskim takmičarima mogu uticati na buduću terapiju astme kod dece i adolescenata.

LITERATURA

1. Larsson K, Ohlson P, Larsson L, Malmberg P. High prevalence of asthma in cross country skiers. *BMJ* 1993; 307: 1326- 1329.
2. Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Occurrence of exercise induced bronchospasm in elite runners: dependence on atopy and exposure to cold air and pollen. *Br J Sports Med* 1998; 32: 125-129.
3. Katelaris CH, Carrozzi FM, Burke TV. A springtime Olympics demands special consideration for allergic athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 260-266.
4. Anderson SD, Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction : pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 116-122.
5. Helenius IJ, Heikki O, Tikkanen MD, Sarna S. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 646-652.
6. Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L, Jenkinson DM. Incidence of exercise induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 732-737.
7. Anderson SD, Seale JP, Rozea P, Bandler L. Inhaled and oral salbutamol in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 493-500.
8. Carlsen KH. Asthma and allergy in sportsmen. *ACI International* 2001; 13: 140-146.
9. Anderson SD, Rowell LT, Young IH. Duration of protection by inhaled salmeterol in exercise- induced asthma. *Chest* 1991; 100: 1254-1260.
10. Carlsen KH, Engh G, Mork M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med* 2000; 94: 750-755.
11. Stensrud T, Carlsen KH. Exercise- induced bronchoconstriction among athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: Suppl., A 694

ASTMA KOD STARIJIH

Branislava Milenković

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa autora:

Branislava Milenković

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije

Višegradska 26, 11000 Beograd

E-mail: milenbra@eunet.yu

ASTHMA IN THE ELDERLY

Branislava Milenković

Institute for Pulmonary Diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia,

Author's address:

Branislava Milenković

Institute for Pulmonary Diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia,

11000 Belgrade, Višegradska 26

E-mail: milenbra@eunet.yu

SAŽETAK

Astma se kod starijih javlja mnogo češće nego što se pretpostavlja. Starije životno doba obolelih nekada ograničava sprovođenje dijagnostičkih metoda, pa se često ne određuje stepen opstrukcije disajnih puteva ili praćenje terapijskog odgovora. Stoga, ova bolest može ostati nedijagnostikovana i nedovoljno lečena. Internacionalne smernice za dijagnostikovanje i lečenje astme naglašavaju obavezu da se kod svakog bolesnika isključe bolesti koje mogu ličiti na astmu. Ipak, astma kod starijih još uvek predstavlja značajan klinički problem.

Cljučne reči: astma, stariji

ABSTRACT

Asthma occurs more frequently in the elderly than is usually appreciated and may, therefore, be underdiagnosed and undertreated. The diagnostic evaluation was limited sometimes and frequently did not include evaluation of airflow obstruction or monitoring response of airflow obstruction to treatment. The international asthma diagnosis and management guidelines highlights the need for more thorough evaluation of comorbidity of asthma in the elderly. Nevertheless, asthma in the elderly still remains important clinical problem.

Key words: asthma, elderly

UVOD

Bronhijalna astma se kod osoba starijih od 65 godina ispoljava na poseban način. Ove osobenosti se odnose na kliničke simptome i znake, rezultate alergoloških i testova plućne funkcije.

Definicija astme je ista i kod mladih i kod starijih bolesnika, a postavljena je na osnovu rezultata multidisciplinarnog pristupa proučavanjima promena disajnih puteva. Ona glasi:

”Astma je oboljenje sa hroničnom inflamacijom disajnih puteva, u kojoj su značajne mnoge ćelije, uključujući mast ćelije, eozinofilne leukocite i T-limfocite. Ova inflamacija izaziva kod osetljivih osoba ponavljane epizode šištanja, gušenja, teskobe u grudima, i kašlja, posebno noću i/ili u rano jutro« [1].

Učestalost

Astma se kod starijih javlja češće nego što se pretpostavlja Bauer i sar. su ustanovili da je incidenca astme kod starijih osoba iznosila 95/100000, slično kao i kod mladih i sredovečnih osoba nastanjenih u Rochesteru, SAD [2].

Dijagnostika

Proces dijagnostikovanja astme obuhvata anamnezu, fizikalni pregled, utvrđivanje postojanja atopije i ispitivanje plućne funkcije. Prilikom ovog procesa je važno prepoznati delovanje faktora koji pogoršavaju astmu, ali i druga obolenja koja mogu ličiti na nju. Karakteristična klinička slika astme podrazumeva epizodičnu pojavu kašlja, gušenja, sviranja ili škripanja u grudima, uz auskultacijski nalaz ekspirijumskih zvižduka. Ipak, često se kaže da nema »tipičnog« starijeg bolesnika sa astmom [3].

Kod osoba starijeg životnog doba je postavljanje dijagnoze astme otežano zbog postojanja pridruženih bolesti, kao i atipičnog ispoljavanja bolesti i smanjene percepcije tegoba, što je za ovo životno doba uobičajeno. U studiji Belliae i sar. je pokazano da astma nije bila prepoznata kod čak 27,3% bolesnika jer nisu navodili nikakve disajne tegobe [8].

Simptomi

Pažljivo uzimanje anamneze predstavlja najvažniji deo kliničkog ispitivanja. Pri tome je važno saznati koji su simptomi bolesti prisutni, kada i kako je bolest počela, da li je u mladosti bilo tegoba sa disanjem, da li postoji neka atopijska bolest, da li je u porodici bilo plućnih oboljenja, kakve su pušačke navike i psihosocijalne karakteristike obolelog. Astma se može ispoljiti vrlo različitom simptomatologijom, od dugotrajnog suvog kašlja, preko diskretno otežanog disanja, sa jedva čujnim zviždanjem u grudima, do napada gušenja koji mogu imati i fatalan ishod. Sviranje u grudima, koje predstavlja najčešći simptom astme, često navode starije osoba iako nemaju astmu.

Uzimanje anamneze uvek traje duže nego kod starijih nego kod mladih osoba, naročito ako se odnosi na organ-nespecifične simptome. Senzorni deficit, naročito oštećenje sluha koje je često u ovom životnom dobu, može uticati na odgovore bolesnika. Bolesnici mogu da ne prijave simptome za koje misle da su uobičajeni deo normalnog starenja (dispneja, itd.). Ipak, ni jedan simptom ne može da se pripíše normalnom starenju dok se dopunskim ispitivanjem ne isključi bolest koja ga može uzrokovati. S obzirom da neki medikamenti mogu uzrokovati disajne tegobe, starije osobe obavezno treba ne samo pitati za imena lekova koje uzimaju, već i zatražiti da donesu njihove kutije.

Prepoznavanje astme na osnovu simptoma je otežano kod starijih zbog različitih faktora, kao što su: slaba percepcija simptoma, prihvatanje dispneje kao “normalne” za starije

životno doba, kao i smanjena potreba za kretanjem i fizičkim angažovanjem. Obično se radi o nepušačima koji su u mladosti imali alergijsku kijavicu. Veliki broj starijih bolesnika sa astmom je imao disajne tegobe u mladosti, ali je postavljanju dijagnoze najčešće prethodila infekcija gornjih disajnih puteva [2].

Klinički pregled

Fizikalni pregled treba da obuhvati sve sisteme organa s obzirom da kod osoba starijih od 65 godina često postoje pridružene bolesti. U stabilnoj fazi bolesti, odnosno između pogoršanja, nalaz na grudnom košu je obično normalan. Zvižduci se mogu, ali ne moraju čuti za vreme forsiranog ekspirijuma. Auskultacijski nalaz pukota nad bazama pluća može da se izgubi nakon nekoliko dubokih udisaja. Kod osoba sa hroničnom perzistentnom bronhoopstrukcijom mogu postojati znaci hiperinflacije.

Težina pogoršanja astme se može precizno proceniti na osnovu fizikalnog nalaza. Tako, blago pogoršanje bolesti se odlikuje ubrzanjem srčane i respiratorne frekvencije i auskultacijskim nalazom difuznog vizinga, dok je način disanja nepromenjen. Umereno težak napad astme se ispoljava još većim porastom frekvencije srčanog rada i disanja, slabljenjem disajnog šuma, produženjem ekspirijuma, obimnijim nalazom vizinga i vidljivim dijafragmalnim tipom disanja. Težak napad se prepoznaje po značajnoj tahipneji, centralnoj cijanozi, zamoru disajne muskulature i pozitivnom paradoksnom pulsu. Auskultacijski nalaz “nemih pluća” ukazuje na veoma tešku bronhoopstrukciju jer se vizing gubi zbog izraženog zarobljavanja vazduha u ekspirijumu.

Radiografija grudnog koša

Prilikom prvog pregleda starijih osobe koja boluje od astme treba uraditi posteroanteriornu (PA) radiografiju grudnog koša. Tako će se isključiti postojanje drugih plućnih i vanplućnih obolenja koja mogu ličiti na astmu, kao što su: anomalije krvnih sudova, tumori disajnih puteva, bronhiektazije, bronhiolitis, popuštanje levog srca. Ne postoji tipična radiološka slika za astmu, ali se mogu uočiti znaci hiperinflacije, prolazni (eozinofilni) infiltrati ili pojačana plućna šara.

Alergološki testovi

Učestalost pozitivnosti kožnih alergijskih testova je manja kod starijih nego kod mlađih osoba [3,7]. Ipak, na alergijsku astmu treba misliti i kod starijih jer je u studiji Enrighta i sar. čak 60% astmatičara navelo polensku kijavicu u ličnoj anamnezi [5].

Istraživanje Bauera i sar. ukazuje da su dijagnostički naponi u smislu dokazivanja astme manji nego što se preporučuje, odnosno alergijske kožne probe su bile rađene kod samo 11% bolesnika [2]. Na žalost, u većini studija koje su ispitivale karakteristike astme kod starijih osoba nisu rađene kožne probe niti je određivan nivo imunoglobulina E u serumu.

Ispitivanje plućne funkcije

Ispitivanje funkcije pruža objektivnu sliku o stepenu bronhoopstrukcije, za razliku od subjektivnih simptoma koje sam stariji bolesnik navodi. Spirometrijom se kod bolesnika sa

astmom najčešće otkriva opstruktivni poremećaj ventilacije pluća, t.j. smanjenje protoka kroz disajne puteve; sniženje vrednosti forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i odnosa FEV1/VC. U studiji Enrighta i sar. je u toku desetominutog ispitivanja 90% ispitanika starijeg životnog doba adekvatno uradilo spirometriju [6].

Bronhodilatacijski test se sprovodi sa ciljem ispitivanja reverzibilnosti opstruktivnih poremećaja ventilacije pluća i mogućnosti da primenjena supstancija poboljša ventilaciju pluća u trenutku ispitivanja. Reverzibilnost bronhodilatacijskog testa je umanjena kod starijih osoba sa astmom što ukazuje da je opstruktivni poremećaj ventilacije samo jednim delom reverzibilan [7].

Telesna plezizmografija je metoda ispitivanja plućne funkcije koja omogućava merenje ukupnog otpora u disajnim putevima (Raw) i zapremine grudnog koša na kraju mirnog ekspirijuma nazvane toraksni gasni volumen (TGV). Naročito je korisna kod starijih bolesnika koji nisu u stanju da pravilno izvedu test forsiranog ekspirijuma. Za bolesnika sa bronhoopstrukcijom karakteristična je promena zapremine pluća koja se sastoji u povećanju RV, dok TLC ostaje normalan.

Smanjenje transfer faktora (TL_{CO}) i koeficijenta difuzije pluća za ugljen-monoksid (K_{CO}) kod starije osoba ukazuje više na emfizem nego na astmu.

Stepen bronhijalne reaktivnosti se ispituje bronhoprovokacijskim testovima u kojima se primenjuju različiti bronhokonstriktorni stimulansi. Ovi testovi se ređe sprovode u cilju dijagnostikovanja astme kod starijih jer traju dugo (oko pola sata), zahtevaju skupu tehničku opremu i osoblje specijalizovano za njegovo izvođenje. Takođe, ovaj test je manje pouzdan kod osoba starijih od 65 godina [3].

Primena merača vršnog protoka (PEF) ili pikfloumetra olakšava postavljanje dijagnoze astme i praćenje njenog toka [1,10]. Novijim istraživanjima je pokazano da je efikasnost aktivnog učešća pacijenta u proceni stanja i određivanju je kod starijih bolesnika sa astmom veća nego kod mladih, odnosno da su češće koristili pikfloumetar i beležili njegove rezultate [8,9].

Diferencijalna dijagnostika

Neprepoznata astma je kod starijih osoba čest uzrok respiratornih simptoma koji se lečenjem mogu sprečiti. Treba je razlikovati od HOBP, intersticijske bolesti pluća, bronhiektazija, srčane insuficijencije, opstrukcije gornjih disajnih puteva, plućne embolije, bronhogenog karcinoma, aspiracije i gastroezofagealnog refluksa. Često prisustvo komorbidnih bolesti komplikuje postavljanje dijagnoze astme. Brižljivo uzimanje anamneze, kombinovano sa elektrokardiografijom i radiografijom pluća, omogućava precizno postavljanje dijagnoze, a najbolji rezultati u dijagnostikovanju bolesti se postižu primenom internacionalnih smernica za lečenje astme [1,12].

Dispneja, sviranje u grudima i kašalj mogu biti uzrokovani slabošću miokarda leve komore, što se nekada nazivalo »kardijalna astma«. Pogoršanje disajnih tegoba prilikom fizičkog naprezanja može dovesti do konfuzije u prepoznavanju astme i srčane slabosti.

Najveći problem u diferencijalnoj dijagnostici astme kod starijih osoba predstavlja razlikovanje od hronične opstruktivske bolesti pluća (HOBP). Razlikovanje ove dve bolesti je teško, ponekada i nemoguće, a zahteva izvođenje bronhodilatacijskih testova i/ili kortikosteroidnog testa [7]. U istraživanju Belliae i sar. je pokazano da je dijagnoza HOBP pogrešno postavljena kod jednog od četiri astmatičara [4]. Ipak, podatak o dugogodišnjem pušačkom stažu, uz smanjenje TL,CO i KCO, kao i negativne alergijske probe više upućuju na postojanje HOBP nego na astmu [7].

Terapija

Savremene smernice za astmu predstavljaju preporuke za lečenje ove bolesti u svim životnim dobima, pa time i kod osoba starijih od 65 godina [1,10]. Postojanje psihosocijalnih i fizioloških karakteristika osoba starijeg životnog doba, kao i pridruženih bolesti, nalaže poseban oprez prilikom sprovođenja terapije ovih pacijenata. U farmakoterapiji se primenjuje stepenasti pristup, slično kao i kod dece, adolescenata i sredovečnih osoba, uz napomenu da ne treba težiti postizanju potpuno normalne plućne funkcije jer bronhoopstrukcija kod starijih bolesnika obično nije potpuno reverzibilna. Cilj lečenja, u stvari, treba da bude otklanjanje morbiditeta od astme. Ipak, i pored internacionalnih preporuka za lečenje astme, pokazano je da su inhalacionih kortikosteroidi bili nedovoljno propisivani starijim osobama sa astmom [6]. Peroralnu primenu oralnih beta-2 agonista treba izbegavati kod starijih osoba. Takođe, teofilin treba propisivati oprezno je je klirens ovog leka smanjen kod starijih osoba, a neželjeni efekti češći.

Poseban problem u lečenju starijih bolesnika sa astmom predstavlja primena medikamenata za lečenje pridruženih bolesti koji mogu pogoršati simptome i tok astme (npr. beta-blokatori, nesteroidni antireumatici, diuretici, ACE inhibitori, digitalis, antidepresivi, itd.).

Edukacija bolesnika

Edukacija starijih bolesnika se sprovodi prema principima koji su isti i za mlađe osobe. Ipak, prilikom njenog sprovođenja treba imati na umu da starijem bolesniku treba posvetiti više vremena da bi se pridobilo njegovo poverenje i ostvarila zadovoljavajuća komplijansa. Naročitu pažnju treba posvetiti objašnjenju pravilne primene inhalacione terapije zbog slabijeg razumevanja tehnike inhalacije, nemogućnosti koordinacije udaha i aktivacije doziranog aerosola, slabosti i tremora ruku. Često je potrebno propisati komore («spejsere») za inhalaciju ili ručne inhalatore sa električnim pogonom.

Kvalitet života

Kvalitet života je kod starijih osoba sa astmom lošiji jer postojanje ove bolesti značajno utiče na simptome i težinu drugih pridruženih bolesti. Istraživanjem Enrighta i sar. u kome je korišćen opšti upitnik za kvalitet života, pokazano je da osobe starijeg životnog doba obolele od astme imaju dva puta češće simptome depresije od starijih neastmatičara, kao i da češće navode dnevnu pospanost [6]. Na neraspoloženje ovih bolesnika su najviše uticale noćne

tegobe koje su remetile san. Tze-Pin i sar. su takođe uočili češću pojavu depresije kod starijih astmatičara nego kod neastmatičara starijeg životnog doba [11], kao i Enright i sar. [12].

Zaključak

Dijagnostikovanje astme još uvek predstavlja težak problem zato što osobe starijeg životnog doba često imaju pridružene bolesti, a astma se retko ispoljava klasičnim simptomima. Prilikom lečenja ovih bolesnika sa primenjuju isti terapijski principi kao i za mlađe osobe, uz određene modifikacije koje su neophodne zbog fizioloških promena vezanih za starenje.

LITERATURA:

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop report. National Heart, Lung and Blood Institute 2006. NIH publication - published on-line.
2. Bauer BA, Reed CE, Zunginger JW, Wollan PC, Silverstein MD. Incidence and outcomes of asthma in the elderly. A population-based study in Rochester, Minnesota. *Chest* 1997;111:303-310.
3. Mitić-Milikić M, Sekulić S, Vukčević M. Dijagnostika i terapija bronhijalne astme kod starijih osoba. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2002;130:222-225.
4. Bellia V, Battaglia S, Catalano F, Scichilone N, Incalzi RA, Imperiale C, Rengo F. Aging and disability affect misdiagnosis of COPD in elderly asthmatics: the SARA study. *Chest* 2003;123:1066-1072.
5. Enright P. The diagnosis of asthma in older patients. *Exp Lung Res.* 2005;31 (Suppl 1):15-21.
6. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. *Chest* 1999;116:603-616.
7. Sin BA, Akkoca Ö, Saryal S, Öner F, Misirlil Z. Differences between asthma and COPD in the elderly. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(1):44-50.
8. Enright PL, McClelland RL, Buist SA, Lebowitz MD. Correlates of peak expiratory flow lability in elderly persons. *Chest* 2001;120(6):1861-1868.
9. Enright PL, Burchette RJ, Peters JA, Lebowitz MD, Mc Donnell WF, Abbey DE. Peak flow lability. Association with asthma and spirometry in an older cohort. *Chest* 1997;112:895-901.
10. Expert Panel Report 2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institute for Health, Lung and Blood Institute. NIH Publication No. 96-3662, 1996.
11. Tze-Pin N, Peak-Chiang C, Ee-Heok K. Mental disorders and asthma in the elderly: a population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21(12):1175-1180.
12. Enright P. The diagnosis of asthma in older patients. *Exp Lung Res.* 2005 Sep;31 Suppl 1:15-21.

ASTMA IZAZVANA LEKOVIMA

Vesna Bošnjak-Petrović

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa autora:

Vesna Bošnjak-Petrović,

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije

11000 Beograd, Višegradska 26,

E-mail: vesna.petrovic@kcs.ac.yu

DRUG INDUCED ASTHMA

Vesna Bošnjak-Petrović

Institute for Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Author's address:

Vesna Bošnjak-Petrović,

Institute for Pulmonary Diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia,

11000 Belgrade, Višegradska 26

E-mail: vesna.petrovic@kcs.ac.yu

SAŽETAK

Među mnogobrojnim faktorima rizika koji kod osoba s predispozicijom dovode, provociraju ili pogoršavaju astmu značajno mesto imaju lekovi različitih struktura i delovanja. Neki direktno, svojim farmakološkim svojstvima izazivaju bronhoopstrukciju delovanjem na glatke mišiće bronhijalnog stabla. Drugu grupu čine lekovi koji dovode do senzibilizacije organizma i ispoljavanja bronhokonstrikcije. Astmu precipitira: aspirin, nesteroidni antireumatici, beta-blokatori i drugi lekovi.

Cljučne reči: Astma, nesteroidni antiinflamacijski lekovi, aspirin, pogoršanje.

ABSTRACT

Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs are very extensively used as mild painkillers and anti-inflammatory agents. They cause a number of adverse reactions including precipitating asthma. In some patients sensitive to these drugs, bronchoconstriction may occur as part of an anaphylactoid reaction to a specific agent.

Key words: Asthma, non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, exacerbations.

UVOD

Farmakološka sredstva deluju različito na tonus glatkih mišića u respiratornom sistemu. Ponavljano udisanje određenih lekova u toku proizvodnog procesa tih preparata može kod zdravih osoba dovesti do senzibilizacije disajnih puteva i pojave profesionalne astme. To se obično dešava pri proizvodnji antibiotika. S druge strane, ako se astma ranije manifestovala, moguća su pogoršanja bolesti. Ponekad se astma otkrije nakon početka primene nekog leka, naprimer, beta-blokatora, tada se detaljnim anamnestičkim podacima najčešće utvrdi da su karakteristike bolesti postojala i ranije.

Ipak, relativno mali broj lekova pogoršava postojeću astmu. Među njima su: aspirin, nesteroidni antiinflamacijski lekovi (NSAIL), beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), različiti aditivi, lokalni anestetici i drugi.

Saopštenja o anafilaktičkim reakcijama na aspirin pojavila su se vrlo brzo posle uvođenja aspirina u terapiju, pre nešto više od 100 godina. Među prvim opisima su slučajevi veoma teških, akutnih napada bronhospazma posle primene aspirina. Udruženost senzitivnosti na aspirin, astme i nosne polipoze je opisana 1922. godine. Ovaj klinički entitet, kasnije nazvan aspirinski trijas, bio je u središtu interesovanja šezdesetih godina prošlog veka kada se saznalo da kod osetljivih osoba i drugi nesteroidni antiinflamacijski lekovi dele s aspirinom potencijal astmatske reakcije. Poslednjih godina astma indukovana aspirinom (AIA) privlači pažnju stručnjaka koji se bave astmom, pošto predstavlja značajan model za ispitivanje mehanizama u astmi, rinitisu i polipozi. Astma izazvana aspirinom predstavlja klinički sindrom s posebnom kliničkom slikom. Glavna odlika ovog oblika astme je da napadi nastaju zbog primene aspirina ili drugih NSAIL. Oko 10% odraslih osoba s astmom ima i aspirinsku astmu, češća je kod osoba ženskog pola i veoma je retka kod dece s astmom. Većina bolesnika ima negativnu porodičnu anamnezu.

Farmakološki efekti

Holinergička sredstva izazivaju bronhokonstrikciju direktnim delovanjem na glatke mišiće i preparati karbahol i pilokarpin (oftalmološki lek) imaju ta svojstva. Povećan holinergički efekat piridostigmina uz inhibiciju holinesteraze koristi se u lečenju miastenije gravis, tako da se pri njegovoj primeni može pogoršati astma. Poznato je da bronhokonstriktorni prostaglandin $\text{PGF}_2\alpha$ prilikom indukovanja abortusa može provocirati napad gušenja i biti opasan za bolesnice s astmom.

Kašalj je ponekad neželjeni efekat primene nespecifičnih inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) i ređi je kod primene novijih specifičnih inhibitora ACE, kao što je lozartan koji ne remeti metabolizam kinina. Većina osoba kod kojih se javi kašalj nemaju astmu, mada se povremeno dešava pogoršanje postojeće astme.

Beta blokatori

Kompetitivni antagonisti kateholamina na beta-adrenergičkim receptorima (beta-blokatori) se veoma mnogo koriste za lečenje hipertenzije, angine pektoris i glaukoma. Već mnogo godina je poznato da beta-adrenergički antagonisti provociraju ili pogoršavaju astmu. Ova neželjena pojava je relativno česta zbog vrlo rasprostranjene primene beta-blokatora i uočena je ubrzo posle njihovog uvođenja u kliničku praksu. Iako su osobine beta-blokatora dobro poznate, još uvek se povremeno događaju smrtni slučajevi izazvani primenom beta-blokatora kod bolesnika s astmom. Teški napadi su mogući čak i kod bolesnika s blagom astmom. Doza beta-blokatora potrebna da provocira bronhokonstrikciju može biti vrlo mala, a ima i slučajeva teških napada astme posle primene timolola u obliku kapi za oči (neselektivni beta-blokator koristi se kod glaukoma).

Interesantno je da je u ispitivanju 3000 bolesnika s astmom utvrđeno da su beta-blokatori propisani kod 1,4% bolesnika; oko 1% kod osoba mlađih od 30 godina i oko 9% kod osoba između 60 i 69 godina; kod dve petine ovih bolesnika lekovi protiv astme propisani su zajedno s beta-blokatorima.

Željeni kardiovaskularni efekti svih beta-blokatora su blokada beta₁-receptora na srčanom mišiću, ali neselektivni beta-blokatori kao što je propranolol antagonizuju i beta-receptore u plućima i izazivaju bronhokonstrikciju. Sposobnost propranolola da precipitira napad astme je u direktnoj povezanosti s njegovom stereospecifičnom blokadom β-receptora, a ne s njegovim anestetiku-sličnom delovanju na stabilnost neuralne membrane. U disajnim putevima čoveka ne nalaze se bronhodilatatori β₁-receptori, u disajnim putevima, mada se smatra da neselektivni β-blokatori precipitiraju astmu blokadom bronhodilatatornih β₂-receptora. Kardioselektivni (β₁-selektivni) blokatori kao što su atenolol i metaprolol su verovatno ređi izazivači bronhokonstrikcije od neselektivnih lekova, ali je rizik i dalje znatan zbog blokade β₂-receptora pri većim dozama.

Kod zdravih osoba β-blokatori ne izazivaju bronhokonstrikciju niti povećanje bronhijalne reaktivnosti na metaholin. Izgleda da beta-blokatori antagonizuju unutrašnju aktivaciju β₂-receptora koji su nađeni samo u plućima bolesnika s astmom, verovatno kao kompenzatorni mehanizam za postojeću bronhokonstrikciju indukovanu medijatorima inflamacije poreklom iz mastocita kao što su leukotreini i histamin. Ovaj niski stepen adrenergičke dilatacije mogu održavati beta-blokatori s delimičnom agonističkom aktivnošću na β₂-receptorima, kao što su pindolol i celiprolol i oni ređe precipitiraju astmu nego puni antagonisti. Međutim, mehanizam endogene beta-adrenergičke aktivacije je nejasan, pošto u plućima čoveka nema direktne adrenergičke inervacije, a nivoi cirkulišućih kateholamina nisu poremećeni u stabilnoj astmi ili kod onih bolesnika sa neželjenim odgovorom na beta-blokatore.

Težina bronhokonstriktivnog odgovora posle primene beta-blokatora se ne može predvideti i nije povezana sa stepenom bronhijalne hiperreaktivnosti. Veličina bronhodilatatornog odgovora posle udisanja beta-agoniste može biti indikator senzitivnosti na beta-blokatore i kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću je manja verovatnoća za pojavu pogoršanja plućne funkcije posle beta-blokatora.

Pošto se ne može predvideti težina bronhokonstriktivnog odgovora na primenu beta-blokatora, najsigurnije je da se kod bolesnika s opstrukcijom protoka vazduha u disajnim putevima izbegavaju svi beta-blokatori, čak i β₁-selektivni. Postoje bezbedne alternativne terapije kako za hipertenziju (tiazidi, antagonisti kalcijuma, inhibitori angiotenzin-kovertirajućeg enzima, hidralazini, klonini, prazocin i dr) tako i ishemijsku bolest srca.

Mehanizam nastanka astme indukovane beta-blokatorom

Iako je više od 20 godina poznato da beta-blokatori indukuju astmu još uvek nisu u potpunosti jasni mehanizmi. Kod zdravih osoba ne dolazi do pada funkcije pluća posle primene beta-blokatora niti se javlja porast osetljivosti na bronhokonstriktivne agense kao što su histamin ili metaholin. To ukazuje da su pitanju neke endogene aktivnosti beta-receptora,

možda značajne kod osoba s astmom u pokretanju bronhokonstriktornih mehanizama (neuralni i inflamacijski medijatori).

Beta-blokatori antagonizuju adrenergički bronhodilatatorni tonus koji postoji kod bolesnika s astmom ali ne i kod zdravih osoba. Pošto glatki mišići čoveka nemaju adrenergičku inervaciju, to možda ukazuje da cirkulišući kateholamini pokreću ovaj proces. Utvrđeno je da su cirkulišući kateholamini povišeni u bolesnika s astmom čak i onih kod kojih je došlo do bronhokonstrikcije posle propranolola. U svakom slučaju, koncentracija adrenalina u plazmi ($<0,3$ nmol/L) je suviše niske da bi imala direktnog efekta na tonus glatkih mišića kod čoveka. Ovo ukazuje da beta-blokatori verovatno inhibiraju delovanje kateholamina ili neku drugu ciljnu ćeliju, kao što je mastocit ili holinergička nervna vlakna. Medijatori oslobođeni iz mastocita u plućima čoveka potencijalno inhibiraju beta-agoniste. Efekat beta-blokatora može, zbog toga, biti povećanje nivoa inflamacijskih medijatora u astmi.

Verovatnije objašnjenje za astmu indukovanu beta-blokatorima je da dolazi do povećanja neuralnih bronhokonstriktornih mehanizama. β_2 -adrenergički receptori na holinergičkim nervima u disajnim putevima čoveka mogu se tonički aktivirati adrenalinom da se menja olobađanje acetilholina (ACh) i tako snizi holinergički tonus. Blokada ovih receptora će povećati stimulaciju M2 receptora, koji će delovati homeostatski uz inhibiciju svakog povećanja oslobađanja ACh. Međutim, moguće je da postoji defekt u funkciji M2- receptora u disajnim putevima obolelih od astme, tako da se ne kompenzuje povećano oslobađanje ACh. Veća količina oslobođenog ACh dolazi do M3 receptora na glatkim mišićima disajnih puteva. Pored toga, bronhokonstriktorni odgovor na ACh je pojačan u astmi, a to je manifestacija hiperreaktivnosti disajnih puteva. U tom slučaju dva intreaktivna mehanizma pojačavanja rezultiraju značajnom bronhokonstrikcijom. Pošto izolovani defekt M2- receptora može da se javi čak i u bolesnika s blagom astmom, to može objasniti zašto beta-blokatori mogu biti opasni čak i kod bolesnika s relativno blagom astmom. Dokaz koji potvrđuje ovu teoriju je obezbeđen u inhibitornom efektu inhalacionog antiholinergičkog leka - oksitropium bromida - na astmu indukovanu beta-blokatorom.

Kod bolesnika s težom astmom dodatno deluje i neuralni mehanizam preko koga beta-blokatori izazivaju bronhokonstrikciju. Beta2-adrenergički receptori inhibiraju oslobađanje tahikinina i drugih neuropeptida iz ne-adrenergijskih, ne-holinergijskih senzornih nervnih vlakana što ukazuje da beta-blokatori mogu izazvati bronhokonstrikciju povećanim oslobađanjem neuropeptida uz istovremeno pojačanje iflamacije u disajnim putevima. Ovaj mehanizam ne mora biti značajan u blagoj astmi u kojoj je holinergički mehanizam odgovoran za bronhokonstriktorni odgovor na beta-blokatore, ali može biti relevantan u težim oblicima astme u kojim izgleda da holinergički mehanizam nije značajan.

ASTMA IZAZVANA NESTEROIDNIM ANTIINFLAMACIJSKIM LEKOVIMA

Prevalenca senzitivnosti na aspirin i druge nesteroidne antiinflamacijske lekove (NSAIL) kod bolesnika s astmom veoma je varijabilna i kada se procenjuje na osnovu

podataka iz istorije bolesti kreće od 2 do 5%, a znatno je veća kada se analizira posle provokacijskih ispitivanja (8 do 22%) (1).

Aspirin se koristi skoro sto godina i od samog početka njegove primene uočeno je da može pogoršati astmu. Udruženost aspirinske senzitivnosti i nosne polipoze prvi put je opisana 1922 godine. Ovaj klinički entitet je šezdesetih godina prošlog veka nazvan aspirinska trijada (preosetljivost na aspirin, astma i nosna polipoza). Astma izazvana aspirinom je poseban sindrom i njegova glavna odrednica su napadi astme u toku jednog sata od uzimanja aspirina. Zapaženo je i da mnogi drugi nesteroidni antiinflamacijski lekovi (NSAID) dele s aspirinom potencijal inhibicije ciklookisegenaze (COX), enzima odgovornog za sintezu prostaglandina. Utvrđeno je da u aspirinskoj astmi promenjen metabolizam arahidonske kiseline sa većim stvaranjem cisteinil- leukotriena (cys-L-T) i interesovanje za ovaj poremećaj je poraslo posle uvođenja modifikatora leukotriena u terapiju. Intolerancija aspirina se obično nedovoljno otkriva kod obolelih od astme. Iako tačan mehanizam još uvek nije u potpunosti poznat, poslednjih godina slika je mnogo jasnija zbog boljeg razumevanja interakcija između prostaglandina i leukotriena posle otkrića da postoje dve izoforme COX. Konstitutivni enzim, COX-1 stvara prostaciklin i ima citoprotektivnu ulogu za sluzokožu želuca i bubrega, dok je inducibilni COX-2 stimulisan proinflamatornim citokinima i znatno je povišen u različitim inflamacijskim stanjima. Danas je poznato da antiinflamacijski efekti NSAIL zavise od inhibicije COX-2, dok su mnogi neželjeni efekti posledica inhibicije COX-1. Hipoteza koja objašnjava mehanizme astme indukovane NSAIL je da inhibicija COX „šantuje“ metabolizam arahidonske kiseline prema lipooksigenazi i povećanju stvaranja leukotriena (2). Leukotrieni su dugotrajni i moćni bronhokonstriktori.

Dokazi za teoriju ciklooksigenaze su sledeći:

1. U osoba osetljivih na aspirin NSAIL sa antiCOX aktivnošću izaziva bronhokonstrikciju;
2. NSAIL koji ne deluju na aktivnost COX ne provociraju bronhospazam;
3. Postoji pozitivna korelacija između snage NSAIL da inhibira COX in vitro i njegove sposobnosti da izazove napad u osetljivih osoba;
4. Posle desenzibilizacije aspirinom, pojavi se i unakrsna desenzibilizacija na druge NSAIL koji inhibiraju COX (3).

Sumnja na postojanje aspirinske astme postavlja se na osnovu podataka iz istorije bolesti, a dijagnoza provokacijskim testom s aspirinom (4).

Neki nelegalni „ulični“ lekovi nekada su se koristili za lečenje astme (amfetamin i dr), danas je poznato da provociraju astmu. Egzacerbacije astme zbog pušenja „krak“ kokaina često se sreću kod osoba primljenih na bolničko lečenje zbog akutne teške astme.

Lista lekova koji oštećuju ventilaciju pluća je brojna i iz dana u dan se širi i menja, što treba imati na umu.

Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

Lekovi koji inhibiraju angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE) se vrlo široko koriste u lečenju hipertenzije i kongestivne srčane slabosti. ACE-inhibitori blokiraju stvaranje

vazokonstriktornog angiotenzina II i zaustavljaju degradaciju vazodilatatornih kinina kao što je bradikinin. Povećan nivo bradikinina stimuliše ne-mijelinizovana C-vlakna u larinksu što dovodi do najčešćeg neželjenog efekta ACE-inhibitora, suvog nadražajnog kašlja kod oko 10% bolesnika. Pošto se bradikinin ubraja u bronhokonstriktorne medijatore u disajnim putevima, postoji sumnja da ACE-inhibitori mogu pogoršati astmu i povećati bronhijalnu reaktivnost.

U jednom kliničkom ispitivanju je pokazano da ACE-inhibitor ramipril u blagoj astmi nije uticao na plućnu funkciju ili bronhijalnu reaktivnost na inhalaciju histamina. Ramipril, isto tako, nije pojačao bronhokonstriktorne odgovore na inhalaciju bradikinina (5). U drugom sličnom ispitivanju konstatovane su male promene u spirometrijskim vrednostima i bronhijalnoj reaktivnosti kod osoba koje su primale enalapril ili spirapril tokom 3 nedelje. Međutim, ispitivanje sprovedeno kod bolesnika koji su dugo koristili ACE-inhibitore i kod kojih se pojavio kašalj imali su veću stepen bronhijalne reaktivnosti nego bolesnici kod kojih nije bilo kašlja. Kod većine bolesnika s kašljem zadržala se hiperreaktivnost bronhija više meseci posle prekida terapije ACE-inhibitorima, ali nije jasno da li je bronhijalna hiperreaktivnost predisponirajući faktor za pojavu kašlja pri primeni ACE inhibitora ili posledica lečenja ACE-inhibitorima (6). Opisani su slučajevi bolesnika kod kojih se ispoljila perzistentna opstrukcija i bronhijalna hiperreaktivnost posle lečenje katopilom. Ovo ukazuje da ACE-inhibitori mogu demaskirati predispoziciju za astmu u osoba sa bronhijalnom hiperreaktivnošću. U kontrolisanom ispitivanju bolesnika s astmom i hipertenzijom nije bilo promena u plućnoj funkciji posle primene katoprila i nije povećana reaktivnost na histamin ili bradikinin.

U retrospektivnoj studiji upoređeni su bolesnici koji su primali katopil, enalapril i lizinopril sa kontrolnom grupom bolesnika lečenih sredstvima snižavanje lipida u krvi. Bolesnici na ACE-inhibitorima su signifikantno više imali bronhospazam (5,5%) i kašalj (12,3%) u poređenju sa kontrolnom grupom (<3%) nezavisno od vrste i doze ACE-inhibitora, pola i podataka u istoriji bolesti o ranijim respiratornim oboljenjima (7). Kašalj se može pojaviti posle nekoliko nedelja ili meseci od početka terapije ACE-inhibitorima. Kod polovine bolesnika s kašljem lek treba obustaviti. Nakon prestanka primene leka kašalj je obično reverzibilan. Pošto je kašalj klasni efekat ACE-inhibitora, nema koristiti od prevođenja bolesnika sa neželjenim efektima na drugi ACE-inhibitor.

Mehanizam kojim ACE-inhibitori indukuju kašalj i bronhijalnu hipereaktivnost nije jasan, ali je verovatno povezana sakupljanjem kinina u plućima. Plućna vaskularna mreža je glavni izvor aktivnosti angiotenzin-konvertirajućeg enzima. Delujući na B1, B2 ili B3 receptore bradikinin može izazvati bronhokonstrikciju delujući na glatke mišiće bronhija, ili indirektno oslobađanjem supstance P ili prostaglandina. Nivoi imunoreaktivnog kinina su povišeni u bronhoalveolnom lavatu kod obolelih od astme, ali još uvek nedostaju klinička ispitivanja o specifičnim antagonistima kinina da bi se pouzdano zaključilo o ulozi kinina. Prema nekim podacima u plazmi bolesnika s astmom snižena je ACE aktivnost u odnosu na zdrave osobe, dok se u drugim istraživanjima konstatuje malo ali signifikantno povećanje nivoa ACE u serumu bolesnika s astmom i snižava se posle sedmodnevne terapije oralnim prednizolonom. Nedavno je utvrđeno da je češća udružen polimorfizam ACE gena i viši nivoa ACE ekspresije u bolesnika s astmom nego kod zdravih osoba ili obolelih od neke

plućne bolesti osim astme. Međutim, nema povezanosti između ACE genotipa i plućne funkcije i nije jasno da li promena ekspresije ACE utiče na incidenciju neželjenih odgovora na primenu ACE-inhibitora.

Lokalni anaestetici

U nekoliko ispitivanja utvrđeno je da lokalna primena anestetika (bupivakain i lidokain) u vidu aerosola izaziva bronhospazam kod jednog procenta bolesnika s astmom. Stepem bronhijalne reaktivnosti na histamin ne može da predvidi razvoj ili težinu bronhokonstrikcije posle inhalacije lidokaina. Mehanizam preko koga lokalni anestetik indukuje bronhokonstrikciju nije jasan. Prethodna primena antiholinergičkih lekova delimično može da ublaži bronhokonstrikciju izazvanu aerosolom lokalnog anestetika, ukazujući da ono možda deluju preko refleksnog vagusnog puta. Inhalacioni lokalni anestetici mogu selektivno inhibirati ne-adrenergijski ne-holinergički bronhokonstriktorni odgovor. Važno je biti oprezan i imati na umu da neki bolesnici s astmom mogu razviri bronhokonstrikciju posle lokalne primene anestetika za vreme fiberoptičke bronhoskopije. Zbog toga bi kod svih bolesnika s astmom bilo potrebno da u premedikaciji prime bronhodilatator.

Aditivi

Više hemijskih supstanci koje se koriste kao aditivi u proizvodnji lekova i hrane mogu pogoršati astmu i zbog toga ih treba izbegavati, kad god je to moguće.

Metabisulfit

Bisulfiti i metabisulfiti (E 220, 221, 222, 226 i 227) su antioksidanti koji se koriste za kao prezervansi u više prehrambenih artikala, uključujući vina (naročito penušava), pivo, voće, voćne sokove, salate i lekove. Karakteristično je da oni izazivaju bronhokonstrikciju 30 minuta posle konzumiranja i mogu se računati kao "alergija na hranu". Mehanizam putem koga metabisulfit indukuje astmu se verovatno može objasniti oslobađanjem sulfur dioksida (SO₂) posle ingestije koji se zatim inhalira, pošto nebulizacija solucije metilbisulfita generiše SO₂ u dovoljnim količinama da provocira bronhokonstrikciju u osoba s astmom.

Tartarazin

Tartarazin (E102) je žuta boja i koristi se za bojenje mnogih namirnica, napitaka (kao što je sok od narandže) i farmaceutskih preparata. Osetljivost na tartarazin je relativno česta i sreće se kod 4% obolelih od astme, naročito dece. Unošenje tartarazina može imati za posledicu pojavu urtikarije i bronhokonstrikciju. Mehanizam nastanka verovatno zavisi od oslobađanja medijatora iz mastocita. Nema povezanosti između senzitivnosti na tartarazin i aspirinske astme.

Monosodium glutamat

Monosodium glutamat (MSG, E621) se dodaje hrani za pojačanje ukusa. On se nalazi u soja sosu, začinima, hamburgerima i u kineskoj hrani. Posle konzumiranja MSG neke osobe

reaguju znojenjem, crvenilom lica i teskobom u grudima; kod osoba s astmom može biti pridruženo zviždanje u grudima, koje se može javiti nekoliko časova posle jela (“sindrom astme u kineskom restoranu”). Pojava simptoma astme posle MSG je retka.

EFEKAT IDIOSINKRAZIJE

Akutna anafilaksija ili slična, neimunološka anafilaktoidna reakcija može nastati posle parenteralne primene određenih lekova. Ovo se često, ali ne uvek, javlja kod osoba s astmom. Takvu reakciju karakteriše teški napad gušenja u kome postoji životna ugrođenost, angioneurotoksi edem i hipotenzija. Antibiotici, naročito penicilin i intravenski preparati dekstrana su među najčešćim izazivačima ovog stanja.

LITERATURA

1. Szczeklik A, C.Picado, Aspirin-induced asthma. *Eur Respir Mon*, 2003; 239:248.
2. Sampson A. Drug induced asthma: NSAIDs, beta-blockers, and ACE inhibitors. In: Holgate ST, Boushly HA, Fabbri LM, eds. *Difficult Asthma*, London, Marin Dunitz Ltd, 1999; pp.127-143.
3. Sanak M, Levy BD, et al, Aspirin-tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 2000; 16:44-49.
4. Szczeklik A, Nizankowska N. Clinical features and diagnosis of aspirin-induced asthma. *Thorax* 2000; Suppl.2,S42-S45.
5. Dixon CM, Fuller RW, Barnes PJ, The effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on bronchial responses to inhaled histamine and bradykinin in asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23:91-3.
6. Kaufman J, Casanova JE, Riendl P et al, Bronchial hyperreactivity and cough due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Chest* 1989; 95: 544-8.
7. Overlack A, ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm: incidence, mechanisms and management. *Drug Safety* 1996; 15: 72-8.

ZNAČAJ ISPITIVANJA FUNKCIJE PLUĆA U AKUTNOM TEŠKOM NAPADU ASTME

Ljudmila Nagorni-Obradović

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa autora:

Ljudmila Nagorni-Obradović

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički Centar Srbije,

11000 Beograd, Višegradska 26

THE IMPORTANCE OF LUNG FUNCTION MEASUREMENT IN ACUTE SEVERE ASTHMA

Ljudmila Nagorni-Obradović

Institute for Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Author's address:

Ljudmila Nagorni-Obradović

Institute for Pulmonary Diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia,

11000 Belgrade, Višegradska 26

SAŽETAK

Težak napad astme je neophodno lečiti u hospitalnim uslovima. Bolesnici sa astmom imaju često lošu procenu težine pogoršanja bolesti a posebno ako je njihova astma teškog stepena i dugotrajna. Ako bolesnici ne obrate pažnju na težinu pogoršanja bolesti moguć je i smrtni ishod. Pored kliničkih manifestacija kod teškog napada astme merenje plućne funkcije je neophodno za procenu stepena težine bolesti.

Značaj ispitivanja plućne funkcije u teškom napadu astme je u postavljanju brze dijagnoze teške egzacerbacije bolesti i adekvatnoj terapiji.

Ključne reči: plućna funkcija, napad astme

ABSTRACT

Severe asthma attack is indication for hospital treatment. Patients with asthma frequently have poor perception of the severity, especially if their asthma is severe and longstanding. If patient don't pay attention for severe exacerbation of disease the death is possible. Beside clinical manifestation of severe asthma attack measurement of lung function is necessary to evaluate the degree of severity of diseases.

The importance of lung function measurement in asthma attack is in fast diagnosis of severe exacerbation of disease and adequate therapy.

Key words: lung function, asthma attack

UVOD

Akutni teški napad astme (nazivan asmatički status) je najteži klinički oblik bolesti refrakteran na ranije efikasne bronhodilatatore. S obzirom da se radi o teškoj formi bolesti, vrlo često je potrebno bolničko lečenje, a ukoliko postoje mogućnosti i praćenje stanja bolesnika u jedinicama intenzivne nege.

Zbog pojave naglih, burnih obrta u toku opstrukcije protok vazduha u disajnim putevima postoji velika opasnost od nastanka iznenadne smrti izazvane hipoksemijom. Dugi niz godina je postojalo verovanje da je astma bolest od koje se ne umire. Nažalost, pokazalo se da je moguć i smrtni ishod. Broj fatalnih astmi je povećan u najmlađoj (mlađi od 15 godina) i najstarijoj životnoj grupi (stariji od 65 godina). Prema epidemiološkim podacima smrtnost je kod ovih bolesnika bila 0,6 na 100 000 u toku 1977. godine, a gotovo da se udvostručila 1984. godine kada je iznosila 1,4 na 100 000 obolelih(1). Povećana smrtnost zbog astme opisana je u Kanadi, Velikoj Britaniji, Australiji i Novom Zelandu(2).

Akutni teški napad astme ima kliničke i funkcijske karakteristike. Bolesnici su uznemireni, govore isprekidano, ne mogu da završe započetu rečenicu do kraja, respiratorna frekvencija je više od 30 u minuti, puls iznad 120 u minuti, čuje se difuzno zviždanje u grudima. Pored dijagnostikovanja kliničkih karakteristika ovog oblika napada astme potrebno je da se učini i ispitivanje funkcije pluća. Značaj ispitivanja funkcije pluća u akutnom teškom napadu astme se ogleda u otkrivanju stepena ograničenja protoka vazduha u disajnim putevima, što nam pomaže u brzom dijagnostikovanju bolesti i pravilnom lečenju i praćenju toka astme(3). Brzom procenom težine bolesti i adekvatnom terapijom smanjiće se potencijalni rizik od pojave smrtnog ishoda u toku teškog napada asme.

OPSTRUKCIJA U DISAJNIM PUTEVIMA

Za vreme napada astme dolazi do sužavanja lumena disajnih puteva, tj. opstrukcije protoka vazduha. Smanjen protok vazduha kroz disajne puteve otkriva se merenjem forsiranog ekspirijumskog protoka u prvoj sekundi (FEV1) ili vršnog ekspirijumskog protoka (PEF). Opstrukcija u disajnim putevima je različito rasprostranjena u celom bronhijalnom stablu. Ona povećava otpor kretanju vazduha u inspirijumu i eksprijumu.

U akutnom teškom napadu astme vrednosti FEV1 su niže od 1 litra a izmereni PEF je manji od 60% predviđene ili najbolje lične ostvarene vrednosti (< 100 L/min za odrasle) (4, 5). U ovom teškom napadu poboljšanje na bronhodilatatore traje manje od 2 sata.

U asmatičnom napadu nastaje niz poremećaja u plućnoj funkciji: zatvaranje malih disajnih puteva u toku dubokog ekspirijuma, hiperinflacija pluća, smanjenje volumena i protoka forsiranog ekspirijuma i nesklad međusobnog odnosa sila u grudnom košu koje deluju na mehaniku disanja.

HIPERINFLACIJA PLUĆA

U toku asmatičnog napada uvećava se rezidiumski volumen (RV) i funkcijski rezidiumski kapacitet (FRC), a smanjuje se vitalni kapacitet. Totalni plućni kapacitet (TLC) je u teškom napadu gušenja povećan.

Zbog hiperinflacije respiratorni mišići ne funkcionišu pravilno. Inspiratorni mišići se kontrahuju neefikasno uz znatno radno opterećenje koje proističe iz potrebe da se savlada otpor vazдушnom toku i elastičnom opterećenju zbog hiperinflacije pluća. U takvim okolnostima inspiratorni mišići pojačano rade, stoga dolazi do njihovog zamora što može potencijalno imati fatalne posledice.

POREMEĆAJ RESPIRACIJSKIH GASOVA U ARTERIJSKOJ KRVI

U akutnom teškom napadu astme dolazi i do poremećaja distribucije i nejednake, asinhronne ventilacije pluća. Istovremeno se javljaju promene u distribuciji perfuzije. Pošto prilagođavanje perfuzije na promene u regionalnoj ventilaciji nije potpuno, u pojedinim delovima pluća narušava se odnos ventilacija/perfuzija. To je osnovni uzrok poremećenog sastava respiracijskih gasova u arterijskoj krvi ovih bolesnika.

Na osnovu vrednosti respiracijskih gasova u arterijskoj krvi (parcijalni pritisak kiseonika - P_aO_2 ; parcijalni pritisak ugljen dioksida – P_aCO_2) i pH nalaza ovaj oblik astme se deli u četiri stadijuma(6).

Prvi stadijum se karakteriše srednjim stepenom bronhoopstrukcije i distribucionim poremećajima, blagom hipoksemijom, normokapnijom i normalnim ili malo povišenim vrednostima pH, tj. alkalozom.

U drugom stadijumu opstrukcija progredira, kao i distribicioni poremećaji, a hipoksemija se produbljuje. Usled pojačane eliminacije CO_2 u hiperventilisanim oblastima pluća ispoljava se hipokapnija i respiracijska alkalozna.

U trećem stadijumu je stanje bolesnika kritično (stanje ukrštanja). Opstrukcija je veoma teška i refrakтерна na terapiju. U ovom stadijumu dolazi do takozvanog “ukrštanja”, tj. prelaska iz stanja predominantne hiperventilacije u prvom i drugom stadijumu, ka hipoventilaciji u četvrtom stadijumu. To znači porast P_aCO_2 i pH arterijske krvi tako da one prividno postaju normalne. Ovo je poslednja šansa da se intenzivnim medikamentnim lečenjem prekine teški napado i izbegne mehanička ventilacija.

Četvrti stadijum se karakteriše izuzetno teškom opstrukcijom bez poboljšanja na terapijska sredstva i primenjene postupke. Hipoksemija je veoma, teška a prati je i hiperkapnija i respiracijska acidoza. U ovom stadijumu bolesti treba razmotriti potrebu primene mehaničke ventilacije.

Hipoksemija je u linearnoj korelaciji sa težinom opstrukcije u disajnim putevima. Ako je FEV1 manji od 1 L onda se očekuje pojava P_aO_2 manje od 60 mmHg. Odnos između P_aCO_2 i FEV1 nije linearan.

Poremećaj respiracijskih gasova u arterijskoj krvi

- Hipoksemija je u linearnoj korelaciji sa težinom opstrukcije u disajnim putevima.
- Ako je FEV1 < 1 lit. onda je P_aO_2 < 60 mmHg.
- Odnos između P_aCO_2 i FEV1 nije linearan.
- Ako je FEV1 > 0,75 lit. ili 30% predviđene vrednosti, hiperkapnija je retka.
- Ako je FEV1 < 30% predviđene vrednosti, hiperkapnija je česta.

ODLUKA O BOLNIČKOM LEČENJU NA OSNOVU PARAMETARA PLUĆNE FUNKCIJE

Ispitivanje funkcije pluća u akutnom teškom napadu astme omogućava nam da procenimo potrebu za hospitalnim lečenjem bolesnika odnosno da procenimo mogućnost nastavka lečenja ambulantno.

Ako su vrednosti FEV1 manje od 1 L ili je PEF manji od 100 L/min neophodna je hospitalizacija ovih bolesnika.

Kliničke i funkcijske karakteristike teškog napada astme

Kliničke karakteristike

- Respiratorna frekvenca > 30/min.
- Puls > 120/min.
- Isprekidan govor
- Zviždanje u grudima
- Prisutan paradokсни puls

Funkcijske karakteristike

- FEV₁ < 1 litra
- PEF < 60% predviđene vrednosti ili najbolje lične vrednosti (100 L/min za odrasle osobe) ili poboljšanje na bronhodilatatore traje manje od 2 sata.

Posle primenjene terapije i poboljšanja stepena opstrukcije u disajnim putevima, ukoliko je FEV1 veći od 2,1 L ili je PEF veći od 300 L/min moguć je nastavak lečenja u vanbolničkim uslovima (7).

ZAKLJUČAK

Ispitivanje funkcije pluća u akutnom teškom napadu astme omogućava procenu težine napada i praćenje toka bolesti.

Brzom procenom težine napada i adekvatnom terapijom, smanjuje se mogućnost pojave iznenadne smrti u akutnom teškom napadu astme.

LITERATURA

1. Sly RM. Mortality from asthma 1979-1984. J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 705-17
2. Woolcock Aj. Learning from asthma deaths. Br Med J 1997; 314: 427-8.
3. Cowie RL, Revitt S, Underwood MF, Field S. The effect of a peak flow-based action plan in prevention of exacerbations of asthma. Chest 1997; 112: 1534-8.
4. Nowak RM, Gordon KR, Wroblewski DA. Spirometric evaluation of acute bronchial asthma. JACEP 1979; 8: 9-12.
5. Nowak RM, Pensler MI, Sarkar DD et al. Comparison of peak expiratory and FEV1 admission criteria for acute bronchial asthma. Ann Emerg Med 1982; 11: 64-69.
6. Williams AJ, Santiago S, Weiss EB, Stein M. Status asthmaticum. Acute Care 1989; 14-15: 208-28.
7. FitzGerald JM. The management of acute life-threatening asthma. Eur Respir Mon 2003; 23: 396-408.

PROCENA KVALITETA ŽIVOTA KOD BOLESNIKA SA ASTMOM

Tatjana Vujić

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa autora:

Tatjana Vujić

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički Centar Srbije,

11000 Beograd, Višegradska 26

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN ASTHMA PATIENTS

Tatjana Vujić

Institute for Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Author's address:

Tatjana Vujić

Institute for Pulmonary Diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia,

11000 Belgrade, Višegradska 26

SAŽETAK

Kvalitet života je multidimenzionalan koncept i obično uključuje fizičko, socijalno i emocionalno funkcionisanje. Kvalitet života u vezi sa zdravljem predstavlja uticaj bolesti i njenog tretmana na pacijenta, onako kako ih zapaža sam pacijent. U hroničnim poremećajima kao što je astma, postizanje najboljeg mogućeg kvaliteta života postaje glavni cilj tretmana obolelih. Za razliku od tradicionalnih ispitivanja u astmi koji se fokusiraju uglavnom na fiziološka merenja, instrumenti za kvalitet života procenjuju uticaj bolesti na bolesnikov svakodnevni život. Postoje dokazi da kvalitet života ne (ili sasvim slabo) koreliše sa parametrima plućne funkcije ali to ne umanjuje značaj ovih procena. Dizajniran je veliki broj generičkih, kao i astma specifičnih instrumenta za kvalitet života, i neki od njih su razmotreni u ovom tekstu.

Cljučne reči: kvalitet života, astma.

ABSTRACT

Quality of life is a multidimensional concept and it usually includes physical, social and emotional functioning. Health-related quality of life represents the impact of an illness and its treatment on a patient, as perceived by the patient himself. In chronic disorders, such as asthma, achievement of the best possible quality of life becomes the major goal of patient management. In contrast to traditional asthma outcome research which has focused mainly on physiological measures, quality of life instruments assess the impact of disease upon the patient's daily life. There is evidence that quality of life is not (or only weakly) correlated with lung function parameters, but this does not reduce the value of these assessments. Large number of generic, as well as asthma specific quality of life instruments have been designed and some of them are reviewed in this text.

Key words: quality of life, asthma

UVOD

Kvalitet života je poslednjih decenija aktuelno područje istraživanja u različitim naučnim oblastima, posebno u medicini.

Teško je dati jedinstvenu definiciju ovog pojma s obzirom na njegovu širinu i na to da uključuje brojne aspekte života: materijalne, duhovne i pre svega zdravlje.

Grupa eksperata Svetske zdravstvene organizacije je 1993. godine, definisala kvalitet života kao “ percepciju pojedinca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojima žive, kao i prema svojim ciljevima, očekivanjima, standardima i interesovanjima. To je širok koncept koga čine fizičko zdravlje pojedinca, psihološki status, materijalna nezavisnost, socijalni odnosi i njihovi odnosi prema značajnim karakteristikama spoljašnje sredine“. [1]

Termin, kvalitet života u vezi sa zdravljem, označava komponentu sveukupnog kvaliteta života i prema definiciji Schipperera i saradnika on predstavlja “funktionalne efekte bolesti i posledično sprovedne terapije na pacijenta, onako kako ih zapaža sam pacijent“. Dakle u osnovi je percepcija samog bolesnika, odnosno subjektivna procena zdravstvenog stanja i njegovog uticaja na druge aspekte života: fizičku i radnu sposobnost, psihološko stanje, socijalnu komunikaciju i drugo. [2]

Uobičajena ispitivanja koja se koriste u kliničkoj praksi ne ukazuju na fizičke, emocionalne i socijalne poremećaje do kojih bolest dovodi, a koji su važni za funkcionisanje bolesnika u svakodnevnom životu. Zato se javila potreba da se u cilju dobijanja kompletne slike zdravstvenog stanja obolelih pored standardnih kliničkih ispitivanja sprovodi i merenje kvaliteta života u vezi sa zdravljem.

MERENJE KVALITETA ŽIVOTA

Instrumente za merenje kvaliteta života u vezi sa zdravljem predstavljaju zdravstveni upitnici koji mogu da budu opšti tj. generički i upitnici specifični za oboljenje.

Opšti (generički) zdravstveni upitnici mogu da se primenjuju praktično kod pacijenata u svim medicinskim stanjima. Oni su naročito korisni kada je potrebno uporediti kvalitet života populacija sa različitim bolestima, ili kada upoređujemo populaciju sa određenom bolešću i kontrolnu grupu zdravih. Nedostatak im je taj sto nemaju odgovarajuću senzitivnost za specifično oboljenje, i u tom slučaju ne daju dovoljno precizne rezultate. Takođe, nisu osetljivi na male, ali za pacijenta važne promene u kvalitetu života.

Upitnici specifični za oboljenje usmereni su na određenu bolest i njeno lečenje.

Njihova prednost je u tome sto se fokusiraju na područja funkcionisanja koja su najvažnija za obolelog od određene bolesti. Zato su pouzdaniji i senzitivniji u detektovanju klinički važnih promena u kvalitetu života.

Upitnici za procenu kvaliteta života treba da imaju sledeće karakteristike, odnosno treba da su: pouzdani, precizni, senzitivni, ponovljivi (reproducibilni), relativno kratki i jednostavni, standardizovani i validni.

U zavisnosti od svojih mernih osobina upitnici mogu biti diskriminativni i evaluativni.

Diskriminativni instrumenti se koriste u studijama preseka i treba da poseduju sposobnost da prave razliku između pacijenata sa različitim nivoima poremećaja. Diskriminativna sposobnost je, najjednostavnije rečeno, sposobnost razdvajanja različitih nivoa bolesti

između pacijenata. Merne karakteristike potrebne za dobru diskriminaciju su : pouzdanost (mera verovatnoće da će jedan instrument dati iste rezultate kada se upotrebi u ponovnim merenjima) i konstrukciona validnost (stepen u kome merenje odgovara nekim teorijskim konceptima, tj. hipotezama).

Evaluativni (procenjivi) instrumenti se koriste u longitudinalnim studijama i imaju sposobnost detekcije klinički značajnih promena u zdravlju u toku vremena. Merne karakteristike potrebne za dobru evaluaciju su: osetljivost-senzitivnost (sposobnost instrumenta da odgovori na male, ali klinički značajne promene koje nastaju spontano ili kao rezultat neke intervencije) i longitudinalna konstrukciona validnost (promene u različitim oblastima nekog novog instrumenta koreliraju na očekivan način sa promenama drugih rezultata merenja kao što su težina bolesti ili nalazi dobijeni generičkim instrumentima).

Izbor upitnika određuje kliničar prema dizajnu studije i mernim karakteristikama instrumenta. U slučaju da ne postoji odgovarajući pojedinačni instrument savetuje se korišćenje baterije - grupe instrumenata. Treba istaći da svaka modifikacija može ozbiljno da poremeti mernu sposobnost i validnost instrumenta. Iako je većina upitnika nastala na engleskom govornom području, oni su vrlo brzo preuzeti i prevedeni na veći broj jezika. Međutim, adaptacija upitnika na druge jezike je mnogo komplikovanija od prostog prevoda jer podrazumeva i prilagođavanje na uslove različitih podneblja i kultura.

Određene grupe pitanja koje se odnose na konkretne sfere funkcionisanja bolesnika čine oblasti upitnika, a aspekti kvaliteta života koje oni odražavaju nazivaju se oblasti kvaliteta života.

Anketiranje se vrši tako što se prvo ukratko objasni svrha i način popunjavanja upitnika, a zatim se uz pristanak ispitanika, pristupa popunjavanju upitnika na jedan od tri osnovna načina :

- popunjavanje od strane ispitanika (obično bez vremenskog ograničenja)
- popunjavanje od strane ispitivača, a na osnovu odgovora bolesnika
- popunjavanje od strane ispitanika, a pod nadzorom ispitivača (eliminiše mogućnost da različiti ispitanici različito interpretiraju isto pitanje)

KVALITET ŽIVOTA BOLESNIKA SA ASTMOM

Astma je hronična bolest koja u znatnoj meri utiče na fizičke, emocionalne i socijalne aspekte života bolesnika. Oboleli od astme, opterećeni simptomima bolesti, pokazuju znatna ograničenja u svakodnevnom fizičkim aktivnostima, u obavljanju svojih profesijskih aktivnosti (na radnom mestu odnosno u školi) što uz redukovano socijalno funkcionisanje deluje frustrirajuće naročito na mlađe pacijente.

Za razliku od tradicionalnih ispitivanja u astmi koja obuhvataju pre svega funkcionalna ispitivanja, instrumenti za procenu kvaliteta života mere uticaj bolesti kao i načina lečenja na bolesnikov svakodnevni život. Poznato je iz kliničkih zapažanja kao i iz rezultata studija kvaliteta života da pacijenti sa sličnom simptomatologijom i rezultatima plućne funkcije mogu ispoljavati sasvim različite nivoe disfunkcije u svakodnevnom životu. U prošlosti je bilo uobičajeno shvatanje da pacijenti sa težom bolešću odnosno sa lošijom pl. funkcijom imaju

lošiji kvalitet života. Međutim danas je sve više podataka da je stepen povezanosti između kliničkih merenja i toga kako se pacijenti osećaju i kolika im je sposobnost funkcionisanja u svakodnevnom životu, mali odnosno umeren. Iako kliničke studije pokazuju da kvalitet života ne koreliše ili slabo koreliše sa parametrima plućne funkcije to ne umanjuje značaj njegovog ispitivanja. Treba istaći da se u literaturi može naći i mnoštvo radova u kojima je ispitivan kvalitet života bolesnika sa astmom u odnosu na druge karakteristike bolesti (simptomi, auskultacijski nalaz, dužina trajanja bolesti) i samog bolesnika (starost, pol, pušačke navike, postojanje atopijske konstitucije).

Ispitivanje kvaliteta života u bolesnika sa astmom može se obaviti opštim i specifičnim zdravstvenim upitnicima.

Najčešće korišćeni **opšti-generički zdravstveni upitnici** su:

- Opšti zdravstveni upitnik SF-36 (Medical Outcomes Survey Short Form 36, SF-36) [3]
- Skala kvaliteta opštedobrog zdravstvenog stanja (The Quality of Well Being Scale – QWB)
- Profil uticaja oboljenja (The Sickness Impact Profile –SIP) [4]
- Notingemski zdravstveni profil (The Nottingham Health Profile – NHP) [5]

Najznačajniji **upitnici specifični za astmu** su :

- Upitnik za kvalitet života u astmi –Juniper i saradnici (The Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ), 1992. [6]
- Upitnik za osobe sa astmom (The Living with Asthma Questionnaire – LWA), 1991. [7]
- Upitnik za kvalitet života u astmi – Marks i saradnici (The Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ), 1992. [8]

Najpoznatiji **upitnici specifični za astmu i HOBP** su :

- Respiratorni upitnik bolnice Svetog Djordja u Londonu (The St. Georges Respiratory Questionnaire –SGRQ), 1992. [9]
- Upitnik za hronične respiratorne bolesti (The Chronic Respiratory Questionnaire – CRQ)

Opšti zdravstveni upitnik SF-36, je široko upotrebljavan u različitim bolestima uključujući i astmu. Nastao je u SAD krajem osamdesetih godina prošlog veka kao deo Studije medicinskih ishoda (MOS - Medical Outcomes Study). Baziran je na 36 pitanja koja su grupisana u devet dimenzija: fizičko funkcionisanje, fizička uloga, telesni bol, opšte zdravlje, vitalnost, društveno funkcionisanje, emocionalna uloga, mentalno zdravlje i promena zdravlja. Skorovanje upitnika se vrši tako da veća vrednost skora znači bolji kvalitet života. Ovaj upitnik omogućava poredjenje kvaliteta života obolelih od astme i zdravih odnosno obolelih od neke druge bolesti. Može biti dizajniran tako da ga pacijent sam popunjava, da se

popunjava na osnovu telefonskog intervjua ili metodom direktnog intervjua. Za popunjavanje upitnika je potrebno oko 15 min.

SIP (nastao u USA 1982.) sadrži čak 136 pitanja i njegovo popunjavanje zahteva 20-30 min. Prednost **NHP** –a (nastao u UK 1986.) je u njegovoj kratkoći i jednostavnosti (sadrži 38 pitanja podeljenih u 6 dimenzija).

Upitnik za kvalitet života u astmi – AQLQ, čiji je tvorac Prof. Elizabeth Juniper je konstruisan kao evaluativni instrument što znači za praćenje i ocenu promena u kvalitetu života u nekom vremenskom periodu, ali poseduje i diskriminativne sposobnosti. Sadrži 32 pitanja za merenje 4 dimenzije (oblasti) zdravlja : simptome bolesti (12 pitanja), emocionalno stanje (5 pitanja), izloženost spoljnim činiocima (4 pitanja) i ograničenje aktivnosti (11 pitanja). Ovaj upitnik se razlikuje od drugih po tome što koristi tzv. “individualizovana pitanja” što znači bolesnik sam odabira 5 od ponuđenih 27 aktivnosti (iz oblasti ograničenja aktivnosti), koje predstavljaju najvažnije i najčešće upražnjavane aktivnosti u njegovom svakodnevnom životu. Radi lakše primene upitnika uz svaki su priložene po četiri različito obojene karte (crvena, plava, žuta i zelena), svaka sa po sedam mogućih odgovora. Iza svakog od 32 pitanja nalazi se u zagradi označena boja karte sa koje bolesnik odabira odgovor za dato pitanje. Na svim kartama odgovor pod brojem jedan označava maksimalan poremećaj, tj. ograničenje, dok odgovor pod brojem sedam označava izostanak poremećaja, tj. ograničenja. Sva pitanja se jednako vrednuju. Rezultati se prikazuju skorovima upitnika, i to ukupnim skorom kao i pojedinačnim skorovima za svaku od četiri pomenute oblasti upitnika. Veoma je važno da se tačno definiše period na koji se odnose pitanja upitnika. Za AQLQ on iznosi dve nedelje, ali može da se promeni u zavisnosti od dizajna studije. AQLQ može da ima dve različite forme, onu koju popunjava sam bolesnik i drugu koju popunjava ispitivač. Za popunjavanje obe forme potrebno je 5-10 min, maksimalno 15 min. [6,10,14]

Respiratorni upitnik bolnice Svetog Đorđa u Londonu -SGRS, dizajniran od strane Jones-a i saradnika 1992. god, sadrži 50 pitanja podeljenih u tri domena. Domen “simptomi” uključuje nekoliko respiratornih simptoma, njihovu učestalost i intenzitet, domen “aktivnost” se odnosi na aktivnosti koje uzrokuju ili su ograničene dispnejom, a domen “ uticaji” pokriva brojne aspekte koji se odnose na socijalno funkcionisanje i psihološke promene do kojih bolest dovodi. Izračunavaju se skorovi za svaki domen pojedinačno kao i ukupan skor, pri čemu manji skor znači bolji kvalitet života.

Tek odnedavno pridaje se veći značaj ispitivanju kvaliteta života kod dece i adolescenata sa astmom, iako ona predstavlja najčešću hroničnu bolest u ovoj dobnoj skupini. Većina upitnika za procenu kvaliteta života kod dece je dizajnirana za popunjavanje od strane roditelja što je u kontrastu sa pretpostavkom da instrumenti za ispitivanje kvaliteta života moraju da se baziraju na subjektivnoj percepciji. Prednost se daje svakako samoproceni kvaliteta života, a za to se preporučuje starost deteta od minimum 9-10 godina. Upitnici za procenu kvaliteta života kod dece i adolescenata treba da ispune sledeće važne zahteve : da su dizajnirani za samoprocenu i popunjavanje od strane samog deteta ili adolescenta, i da su kratki odnosno da ne zahtevaju više od 5-10 minuta za popunjavanje.

Postoji nekoliko generičkih kao i astma specifičnih upitnika specijalno dizajniranih za procenu kvaliteta života kod dece i adolescenata.

Child Health Questionnaire (CHQ) je generički upitnik naročito koristan za upoređivanje mladih sa različitim hroničnim bolestima. Postoji verzija za roditelje (5-17 god) i verzija za adolescente za samostalno popunjavanje (10 –17 god).

Astma specifični upitnici za decu i adolescente su:

- **Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ)** koji je nedavno objavljen i sadrži 23 pitanja za decu od 7-17 godina.

- **Childhood Asthma Questionnaire (CAQ)**, kod koga postoje tri različite forme za tri različite dobne skupine: Form A (4-7 god), Form B (8-11 god), Form C (12-16 god). Broj pitanja varira od 14-30, u zavisnosti od dobne skupine. [11]

U poslednje dve decenije je primećeno da zdravstvenu negu treba usmeriti ne samo na obezbeđivanje preživljavanja i produženja životnog veka bolesnika nego i na poboljšanje njihovog kvaliteta života. Kod pacijenata sa hroničnim bolestima kakva je i astma glavni cilj lečenja je upravo postizanje najboljeg mogućeg kvaliteta života.

Zato je sasvim sigurno da će procena kvaliteta života, kao novi pokazatelj u sveukupnom sagledavanju zdravstvenog stanja biti predmet istraživanja i u budućnosti.

LITERATURA

1. WHOQOL Group. Measuring Quality of Life: The Development of the World Health Organisation Quality of Life Instrument (WHOQOL). Geneva: WHO, 1993.
2. Shipper H, Clinch J, Powell V. Definitions and conceptual issues. In Spilker B, editor. Quality of life assessment in clinical trials. New York: Raven Press; 1990. p. 11-24
3. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). Med Care 1992;30:473-83
4. Bergener M, Dobbitt RA, Carter WB, et al. The sickness impact profile : development and final revision of a health status measure. Med care 1981;19:785-805
5. Hunt SM. Nottingham Health Profile. In: Wenger NK, Ed. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. New York: Le Jack, 1984
6. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, et al. Evaluation of health-related quality of life in asthma : development of a questionnaire for use in clinical trials. Thorax 1992;47:13-16.
7. Hyland ME. The living with asthma questionnaire. Respir Med 1991; 85 Suppl B:13-16
8. Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. A scale for measurement of quality of life in adults with asthma. J Clin Epidemiol 1992;45:461-72
9. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's Respiratory Questionnaire. Respir Med 1991; 85 Suppl B:25-31
10. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. Am Rev Respir Dis 1993;147:832-838
11. Rutishauser C, Sawyer SM, Bowes G. Quality of life assessment in children and adolescents with asthma. Eur Respir J 1998;12:486-494

12. Bowling A. Measuring disease: a review of disease specific quality of life measurement scales. Buckingham Philadelphia : Open University Press, 1995.
13. Jones PW. Quality of life measurement for patients with diseases of the airways. *Thorax* 1991; 46:676-82
14. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et al. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47:81-7
15. Tomić Spirić V. Ispitivanje faktora rizika i kvaliteta života kod bolesnika sa bronhijalnom astmom. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 2001.
16. Urošević N. Primena opšteg zdravstvenog upitnika (SF-36) za procenu kvaliteta života obolelih od astme i hronične opstruktivske bolesti pluća. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 2005.
17. Gvozdencović B. Značaj ispitivanja kvaliteta života u bolesnika sa astmom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. U: Bošnjak –Petrović V. Nova saznanja o astmi i hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. *Medicina Moderna*, 2002:147-164

PREVENCIJA ASTME

Marija Mitić – Milikić

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički Centar Srbije, Beograd

Adresa autora:

Marija Mitić-Milikić

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički Centar Srbije,

11000 Beograd, Višegradska 26

ASTHMA PREVENTION

Marija Mitić- Milikić

Institute for Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Author's address:

Marija Mitić- Milikić

Institute for Pulmonary Diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia,

11000 Belgrade, Višegradska 26

SAŽETAK

Postoje tri nivoa prevencije astme: primarni, sekundarni i tercijarni. Primarna prevencija podrazumeva sprečavanje senzibilizacije. Sekundarna prevencija ima ulogu u sprečavanju ispoljavanja bolesti a tercijarna u sprečavanju pogoršavanja bolesti. Cilj ovih preventivnih mera jeste ili da spreči razvoj bolesti ili njeno ublažavanje kada je već ispoljena. Da bi se ove mere mogle sprovesti a većina njih se odnosi na rano detinjstvo (primarna i sekundarna prevencija) neophodno je sagledati uzroke astme i atopije i kroz to moguće mere za njenu prevenciju.

Ključne reči: astma, prevencija

ABSTRACT

There are three levels asthma prevention: primary, secondary and tertiary. Primary prevention means to prevent sensibilisation. Secondary prevention reduces development of disease and third prevention has role in suppress of egzacerbation of asthma. The aim of these preventions are to stop the appearance of asthma or to decrease the severity of disease. In order to examine these preventions, and most of them connected with early childhood (primary and secondary) it is necessary to find out the causes of asthma and atopy and possible procedures for preventions.

Key words: asthma, prevention

Porast prevalencije astme predstavlja značajnu epidemiološku karakteristiku u svim, a posebno razvijenim zemljama sveta. Na početku novog milenijuma sučeni smo sa paradoksom; postoje moćni lekovi za kontrolu i lečenje ove bolesti a njena učestalost je sve veća i opterećenje društva veće nego ikada. Zbog toga je razvoj, sprovođenje i organizacija efikasnih mera prevencije od velikog socijalnog i ekonomskog značaja.

I ako je utvrđeno da porodična anamneza o atopiji može biti povezana sa povećanim rizikom od razvoja alergijske bolesti, većina dece sa atopijskom bolešću, posebno astmom ne potiče iz visoko rizičnih populacija. Stoga preventivne mere treba da budu opšte, odnosno

u okviru opštih zdravstvenih mera, sa posebnim, odnosno dodatnim merama u grupama sa povećanim rizikom od oboljevanja.

Prevenција astme se razmatra kroz tri nivoa: primarna prevenција, sekundarna prevenција i tercijerna prevenција (1,2). Primarna prevenција podrazumeva sprečavanje senzibilizacije, sekundarna spečavanje ispoljavanja bolesti, odnosno razvoja bolesti, a tercijerna sprečavanje pogoršanja bolesti. Ciljevi ovih preventivnih mera jesu ili sprečavanje razvoja bolesti ili njeno ublažavanje kada je već ispoljena. Da bi se ove mere mogle sprovesti a većina njih se odnosi na rano detinjstvo (primarna i sekundarna prevenција) neophodno je sagledati uzroke povećane prevalencije astme i atopije i kroz to moguće mere za njenu prevenciju.

Genetski faktori ne mogu biti odgovorni za porast učestalosti atopijskih bolesti posebno astme. Čine se prokušaji da se objasni uloga faktora okoline na veću učestalost astme. U tom smislu su radjene brojne restrospektivne i prospektivne studije, a brojne su u toku. Činjenica da moderan način života menja okruženje osobe i pre rođenja a posebno u prvim godinama života nesumnjivo je od značaja za prevalenciju bolesti: zagadjenje izduvnim gasovima automobila, manje izduvnih gasova iz fabrika, promena ishrane, konzervansi u hrani, primena antibiotika, vakcinacija, bolja izolacija stanova ali i manja ventilacija i veća vlažnost, manja izloženost infekcijama i drugo. Veliki značaj se pridaje stimulaciji imunog sistema u detinjstvu, odnosno diferencijiranju T – helper (Th) limfocita. Ističe se uloga infekcije, odnosno izloženosti alergenima na odnos Th 1 i Th 2 limfocita, odnosno stimulacije diferencijacija u Th 1 limfocite kroz izloženost infekcijama, diferencijacija u Th 2 limfocite kroz izloženost alergenima u neposrednom okruženju deteta od rođenja (u stanu - u vezi higijene i izloženosti infekciji kao i broj članova domaćinstva - starije braće i sestara) . Bolja dijagnostika astme i bolja edukacija zdravstvenog osoblja i pacijenata, takodje je doprinela podacima o većoj učestalosti ove bolesti.

U pokušaju da se objasni trend u prevalenciji atopije i astme vrlo je aktuelna hipoteza higijene. Ona se zasniva na promeni modela izloženosti mikroorganizmima (virusne infekcije, paraziti, mikobakterije) i izveštajima o smanjenju atopije u velikim porodicama (porodicama se većim brojem dece).

Prema ovoj hipotezi poboljšanje higijenskih uslova smanjuje izloženost mikroorganizmima u ranom životnom dobu (nespecifične infekcije, mikobakterijska infekcija, bakterijske i virusne infekcije, intestinalna mikroflora) što vodi sporijoj maturaciji imunog sistema i odloženom razvoju optimalnog balansa Th 1 i Th 2 imunog odgovora. Odustvo stimulacije Th 1 imunog odgovora, usled smanjene izloženosti infekciji u ranom detinjstvu vodi povećanju Th 2 odgovora koji u odsustvu primarnog cilja (npr. paraziti) biva usmeren prema antigenima. Brojne studije pokušavaju da potvrde ovu hipotezu. Neki podaci postoje, i odnose se na izloženost mikobakterijskoj infekciji u ranom detinjstvu ili BCG vakcini, bakterijskim i virusnim infekcijama (hepatitis A npr. kao indikator nehigijenske ishrane i kontaminacije), uloji respiratornih infekcija sa vizingom u prvim godinama života, endotoksina kao glavnog bakterijskog signalnog molekula i antropozofički način života (restrikcija antibiotika, antipiretika i vakcina, prirodna hrana bez aditiva).

Značajan segment u razmatranju mera prevencije jeste i uloga načina ishrane. To se pre svega odnosi na unos nezasićenih masnih kiselina (omega-3 masne kiseline i omega-6 masne kiseline), unos vitamina C i vitamina E. Studije o ovim faktorima su u toku, postoje izvesni podaci i dokazi, ali je to nedovoljno da bi se mogle dati preporuke.

Uloga ekspozicije alergenima na povećanje prevalencije astme izučavana je u brojnim studijama i predmet je budućih istraživanja. Razmatra se značaj ranom izlaganju alergenima kućnih ljubimaca (mačke i psi), alergenima kućne prašine (perje i sintetski jastuci), ostalim alergenima zatvorenog prostora kao i pušenju.

Pitanje da li povećanje prevalencije astme i alergije potiče od veće sklonosti populacije ka oboljevanju od ovih bolesti ili veće «toksičnosti» je veoma kompleksno i nefleksibilno. Verovatan odgovor je da postoji veća sklonost populacije koja živi izložena većim faktorima rizika tj. većoj «toksičnosti okoline».

Kao rezultat razmatranja činilaca značajnih za razvoj ili pogrošanje bolesti proističu i predložene mere prevencije.

Primarnu prevenciju bi trebalo sprovesti pre senzibilizacije, u prenatalnom i postnatalnom periodu. Model za ovu prevenciju uzet je iz profesijske astme. Ova prevencija se još uvek ne može sprovesti. Pokušaji u smislu smanjenja ili povećanja izlaganja alergenima, kao način ishrane nisu dali značajne rezultate u prenatalnom periodu tako da ne postoje mere koje se mogu preporučiti.

U postnatalnom periodu mere izbegavanja alergena u toku dojenja, mere vezane za način ishrane (izbegavanje kravljeg mleka, čvrste hrane prvih meseci života, oraha), izlaganje alergenima u ranom detinjstvu zasnovane na hipotezi higijene i pušenju okolini (majke i ostalih članova porodice)su samo pokušaji zasnovani na restrospektivnim studijama bez čvrstih dokaza o efikasnosti. U pogledu pušenja postoje jasni dokazi da prenatalna i postnatalna izloženost duvanskom dimu kod dece dovodi do čestog razvoja bolesti disajnih puteva sa zviždanjem u grudima, bilo da se radi o razvoju astme ili samo prolazne infekcije sa zviždanjem.

Sekundarna prevencija se sprovodi kod senzibilisane osobe u cilju sprečavanja razvoja bolesti. Mali broj dokaza postoji o efikasnosti mera a odnose se na primenu H 1 antihistaminika i sprovođenju specifične imunoterapije.

Tercijerna prevencija ima za cilj redukciju izlaganja trigerima (faktorima egzacerbacije) kod razvijene bolesti. Ove mere su najefikasnije i ova prevencija se najlakše može sprovesti. Odnosi se na izbegavanje alergena zatvorenog prostora, odnosno njihovu redukciju (alergeni kućne prašine, alergeni životinja, alergeni bubašvaba, gljivice), zatim izbegavanje alergena otvorenog prostora (polen i budj), izbegavanje iritansa, odnosno zagađenja u zatvorenom i otvorenom prostoru, alergena radnog mesta, sastojaka hrane (aditivi, konzervansi), lekova i vakcinacija.

ZAKLJUČAK

Prevalencija astme i alergijskih bolesti je u porastu. Mere koje se preduzimaju nisu dovoljno efikasne da ovo zaustave. Još uvek nema dovoljno potvrda o postojanju efikasnih

mera za sprovođenje primarne i sekundarne .prevencije. Mere tercijerne prevencije su jedino za sada potvrđene kao efikasne i moguće u kontroli bolesti.

LITERATURA

1. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI / WHO Workshop Report Nlli Pub. 2002 No 02-3659,
2. Chung F, Fabbri LM. Asthma. Europ Resp Monography 2003;8 (23).

VODIČ ZA LEČENJE I PREVENCIJU ASTME

Pripremljeno na osnovu

**GLOBALNE STRATEGIJE ZA LEČENJE I PREVENCIJU ASTME - GINA,
2006. GODINE**

**POCKET GUIDE FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION, REVISED 2006,
MEDICAL COMMUNICATIONS RESOURCES, INC.**

Prevela i priredila:

Vesna Bošnjak-Petrović

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd

PREDGOVOR

Astma je jedan od vodećih uzroka hroničnog morbiditeta i mortaliteta u svetu i podaci pokazuju da se prevalenca bolesti povećala tokom poslednjih 20 godina, naročito kod dece. Epidemiološki podaci ukazuju da raste prevalenca astme u svim starosnim grupama, a naročito među decom.

Tokom poslednje dve decenije postignuta su značajna otkrića i nova saznanja o astmi, što je dovelo do boljeg razumevanja bolesti i poboljšalo efikasnost lečenja. U savremenoj medicini su afirmisani doktrinarni stavovi u različitim oboljenjima i dijagnostičkim procedurama. Oni ne remete profesionalnu samostalnost lekara, ali ga obavezuju da se pridržava utvrđenih principa baziranih na dokazima.

Kao što je poznato, Svetska zdravstvena organizacija i Američki nacionalni Institut za srce, pluća i krv ujednačili su prethodne konsenzusne stavove svetskih eksperata i 1995. godine objavili **Globalnu inicijativu za astmu (GINA)**. Ona je kreirana da se skrene pažnju zdravstvenih radnika, zdravstvenih vlasti i šire javnosti na ovu bolest, i da se poboljša prevencija i lečenje kroz koordinisanu akciju širom sveta. Inicijativa sadrži naučne stavove o astmi, podržava širenje i prihvatanje ovih stavova i unapređenje međunarodne saradnje u istraživanju astme. Godine 1997 objavljen je prevod Džepnog vodiča za lečenje i prevenciju astme na srpskom jeziku. S obzirom da je astma dinamična bolest, da se povećavaju saznanja i da su stavovi u smernicama promenljivi, 2000. godine Izvršni Komitet GINA predložio je obnovu dokumenta, zatim su promene izvršene 2002., 2004., 2005. i 2006. godine.

Kakve su promene donele smernice iz 2006. godine?

U dokumentu se naglašava KONTROLA ASTME. Danas je dokazano da se kliničke manifestacije astme – simptomi, poremećeno spavanje, ograničena dnevna aktivnost, poremećaj funkcije pluća i količina primenjenih lekova za otklanjanje tegoba – mogu kontrolisati odgovarajućim lečenjem.

Ranija klasifikacija astme prema težini na intermitentnu i perzistentnu blagu, srednje tešku i tešku se preporučuje samo u istraživačke svrhe. Umesto toga, predlaže se klasifikacija astme prema STEPENU KONTROLE: kontrolisana, delimično kontrolisana i nekontrolisana. Ova promena je odraz saznanja da težina astme uključuje ne samo težinu bolesti već i reagovanje na terapiju i da težina nije nepromenljiva karakteristika pojedinačnog bolesnika i da se može menjati tokom meseci ili godina. Cilj lečenja je postizanje i održavanje kontrole astme (definisana određenim karakteristikama).

Potencira se značaj razvijana partnerstva između bolesnika i lekara, zatim otkrivanja uzročnika, procena težine, lečenje i praćenje bolesti.

Svi stavovi u vodiču bazirani su na dokazima i naznačen je stepen dokaza.

Globalna inicijativa za astmu daje okvir za postizanje i održavanje kontrole astme za većinu bolesnika i može se prilagoditi različitim lokalnim zdravstvenim sistemima i mogućnostima.

Publikacije su dostupne na internet adresi: [http:// www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

ŠTA JE POZNATO O ASTMI ?

Nažalost... astma je jedna od najčešćih hroničnih bolesti u svetu i njena prevalencija je u porastu, naročito kod dece.

Srećom... astma se može efikasno lečiti i kod većine bolesnika postići dobra kontrola bolesti. Kad je astma pod kontrolom bolesnici mogu da :

- Izbegnu neprijatne simptome u toku noći i dana;
- Koriste retko ili ne koriste lekove za olakšanje simptoma;
- Imaju produktivan, fizički aktivan život;
- Imaju normalnu (ili skoro) normalnu plućnu funkciju;
- Izbegnu teške napade;
- Astma dovodi do ponavljanih epizoda **vizinga** (zviždanja u grudima), **nedostatka vazduha, teskobe u grudnom košu i kašlja**, naročito noću ili rano ujutru.

• Astma je **hronični inflamacijski** poremećaj u disajnim putevima. Hronično inflamirani disajni putevi su hiperreaktivni; u njima dolazi do opstrukcije i protok vazduha je ograničen (bronhokonstrikcijom, sluznim čepovima i povećanom inflamacijom) nakon izlaganja različitim faktorima rizika;

• Opšti **faktori rizika** su izlaganje različitim alergenima (kao što su grinje u kućnoj prašini, životinjske dlake, bubašvabe, poleni i plesni), iritansi na radnom mestu, duvanski dim, respiratorne (virusne) infekcije, fizičko naprezanje, jake emocije, hemijski iritansi, i lekovi (kao aspirin i beta blokatori);

• **Stepenasti pristup** farmakološkog lečenja za postizanje i održavanja kontrole astme uvažava sigurnost lečenja, moguće neželjene efekte i cenu lečenja potrebnu za kontrole bolesti.

• **Napadi** astme (ili pogoršanja) se javljaju povremeno, ali je inflamacija u disajnim putevima stalna.

• Mnogi **bolesnici** moraju svakodnevno koristiti lekove za **kontrolu bolesti** da bi sprečili simptome, poboljšali funkciju pluća i sprečili napade. **Lekovi za otklanjanje simptoma** povremeno su potrebni za otklanjanje akutnih simptoma kao što su vizing, teskoba u grudima i kašalj.

• Da bi se postigla i održavala kontrola astme potrebno je uspostavljanje **partnerstva** između obolele osobe i zdravstvenog tima koji je leči.

• Astme se ne treba stideti. Učesnici na Olimpijskim igrama, istaknute ličnosti, kao i mnogi obični ljudi vode **uspešan život** sa astmom.

DIJAGNOSTIKOVANJE ASTME

Dijagnoza astme se često postavlja na osnovu **simptoma i istorije bolesti (Izvod 1)**.

Izvod 1. Da li je to astma ?

Postojanje bilo kog od ovih znakova i simptoma treba da poveća sumnju na astmu:

• Visokotonski zvižduci (vizing) pri izdahu vazduha - naročito kod dece. (Normalan nalaz na plućima ne isključuje astmu.)

- Anamneza o sledećem:
 - Kašalj, naročito se pogoršava noću
 - Ponavljano zviždanje u grudima
 - Ponavljano teško disanje
 - Ponavljana teskoba u grudima.
- Simptomi se javljaju ili pogoršavaju noću i bude bolesnika.
- Simptomi se javljaju ili pogoršavaju po sezonskom tipu.
- Bolesnici imaju često ekcem, polensku kijaviu, ili porodičnu anamnezu o astmi ili atopijskim bolestima.

- Simptomi se javljaju ili pogoršavaju u sledećim situacijama i kontaktima:

- Životinje s dlakom
- Hemikalije u aerosolu
- Promene temperature
- Grinje iz kućne prašine
- Lekovi (aspirin, beta blokatori)
- Fizički napor
- Polen
- Respiratorne (virusne) infekcije
- Dim
- Ispoljavanje jakih emocija

- Simptomi reaguju na anti-astmatsku terapiju.

- Bolesnikove prehlade „silaze u pluća” ili je potrebno više od 10 dana da se povuku.

Ispitivanje **funkcije pluća** omogućava procenu težine, reverzibilnosti i varijabilnosti ograničenja protoka vazduha i pomaže u potvrdi dijagnoze astme.

Spirometrija je metoda za merenje ograničenja protoka vazduha i njegove reverzibilnosti pri postavljanju dijagnoze astme.

- Povećanje FEV₁ posle primene bronhodilatatora za $\geq 12\%$ (ili ≥ 200 ml) pokazatelj je reverzibilnog ograničenja protoka vazduha što odgovara astmi. (Međutim, kod većine bolesnika s astmom se ne konstatuje reverzibilnost pri svakoj proceni, i zbog toga se preporučuje da se ispitivanje ponavlja).

Merenje **vršnog ekspirijumskog volumena (PEF - peak expiratory flow)** može biti važno u dijagnostikovanju i praćenju astme.

- Idealno je porediti PEF sa prethodno određenom najboljom ličnom vrednošću uz korišćenje bolesnikovog vlasitog merača vršnog protoka.

- Poboľšanje PEF od 60 L/min (ili $\geq 20\%$ prebronhodilatatorskog PEF) posle inhalacije bronhodilatatora ili dnevna varijabilnost PEF veća od 20% (sa dva merenja dnevno, veća od 10%) ukazuje na dijagnozu astme.

Dodatni dijagnostički testovi:

- Kod bolesnika sa simptomima astme, ali normalnom funkcijom pluća, ispitivanje **bronhijalne reaktivnosti** sa metahilinom, histaminom, manitolom, ili provokacija naporom mogu pomoći u postavljanju dijagnoze astme.

- Kožne probe s alergenima i određivanje specifičnog IgE u serumu: Postojanje alergija povećava verovatnoću da se radi o astmi i pomaže u identifikaciji faktora rizika koji kod individualnih bolesnika izazivaju simptome astme.

Dijagnostičke teškoće

- **Varijanta astme s kašljem.** Kod nekih bolesnika s astmom, osnovni ako ne i jedini simptom, je hronični kašalj (često se javlja noću). Za ove bolesnike je veoma važno da se dokumentuje varijabilnost i hiperraktivnost disajnih puteva.
- **Bronhprovokacija izazvana naporom.** Fizička aktivnost je izazivač simptoma za veliki broj bolesnika s astmom i za neke (uključujući mnogu decu) je jedini uzročnik. Test opterećenja trčanjem po protokolu od 8 minuta pouzdan je u dijagnozi astme.
- **Deca mlađa od 5 godina.** Svako malo dete kome zviždi u grudima nema astmu. U ovom uzrastu dijagnoza astme se u velikoj meri bazira na kliničkoj proceni i zbog toga je s rastom deteta potrebno periodično proveriti dijagnozu (za detalje videti Džepni vodič za lečenje i prevenciju astme kod dece – GINA).
- **Astma kod starih.** Dijagnoza i lečenje astme kod starih su komplikovani zbog udela nekoliko faktora, a to su slaba percepcija simptoma, prihvatanje dispnoje kao „normalne” za starije životno doba i smanjenje očekivanja u pogledu pokretljivosti i aktivnosti. Razlikovanje astme od HOBP je posebno teško, i nekada je potreban i terapijski pokušaj.
- **Profesijska astma.** Dijagnoza astme stečene na radnom mestu se često propusti. Za dijagnozu su potrebni definisani podaci o izloženosti senzibilisućim agensima na radnom mestu; zatim da se simptomi astme nisu javljali pre zaposlenja; i dokumentovan odnos između simptoma i radnog mesta (poboljšanje simptoma van radnog mesta i pogoršanje simptoma pri povratku na rad).

KLASIFIKACIJA ASTME PREMA STEPENU KONTROLE

Tradicionalno su težina simptoma, ograničenje protoka vazduha i varijabilnost plućne funkcije omogućavali klasifikaciju astme prema **težini** (npr. kao intermitentna, blaga perzistentna, srednje teška perzistentna ili teška perzistentna).

Međutim, važno je prepoznati da težina astme uključuje težinu bolesti u osnovi i njen odgovor na lečenje. Uz to, težina nije nepromenljiva osobina individualnog bolesnika, već tokom meseci ili godina može da se menja.

Zbog toga, za zbrinjavanje koje sledi **klasifikacija astme prema stepenu kontrole** je značajnija i korisnija (**Izvod 2**).

Primeri validizovanih mernih instrumenata za procenu kliničke kontrole astme uključuju:

- Test kontrole astme (ACT): <http://www.asthmacontrol.com>
- Upitnik kontrole astme (ACQ): <http://www.qoltech.co.uk/Asthma1.htm>
- Upitnik za procenu terapije astme (ATAQ): <http://www.ataqinstrument.com>
- Skoring sistem kontrole astme

Izvod 2. Stepeni kontrole astme			
Pokazatelji	Kontrolisana (sve od sledećeg)	Delimično kontrolisana (neki pokazatelj u nekoj nedelji)	Nekontrolisana
Dnevni simptomi	Nema (dva puta ili manje/nedeljno)	Više od dva puta/nedeljno	Tri ili više pokazatelja delimično kontrolisane astme u toku neke nedelje
Ograničena aktivnost	Nema	Neka	
Noćni simptomi/buđenje	Nema	Neki	
Potreba za lekovima za otklanjanje simptoma/hitno lečenje	Nema (dva puta ili manje/nedeljno)	Više od dva puta/nedeljno	
Plućna funkcija (PEF ili FEV1)	Normalna	<80% predviđenog ili najbolje lične (ako se zna)	
Egzacerbacije	Nema	Jedna ili više/godišnje	Jedna nedeljno**

• Pri svakoj egzacerbaciji treba odmah nanovo razmotriti terapiju za održavanje kako bi se obezbedilo da je adekvatna.

* Po definiciji egzacerbacija u bilo kojoj nedelji ukazuje na nedelju nekontrolisane astme.

** Ispitivanje funkcije pluća nije pouzdano kod dece od 5 godina i mlađe.

ČETIRI KOMPONENTE LEČENJA ASTME

Cilj lečenja astme je uspostavljanje i održavanje kontrole kliničkih manifestacija bolesti u dužem periodu. Kada je astma pod kontrolom, bolesnici mogu da spreče većinu napada, izbegnu neprijatne simptome preko dana ili noću i da su fizički aktivni.

Da bi se ostvario ovaj cilj, potrebne su četiri međusobno zavisne komponente:

Komponenta 1. Uspostaviti partnerski odnos između bolesnika i lekara

Komponenta 2. Otkriti i smanjiti izloženost faktorima rizika

Komponenta 3. Proceniti, lečiti i pratiti astmu

Komponenta 4. Lečenje egzacerbacija

Komponenta 1: Uspostaviti partnerski odnos između bolesnika i lekara

Efikasno zbrinjavanje astme zahteva razvijanje partnerstva između osobe s astmom i njegovog ili njenog zdravstvenog tima.

Uz vašu pomoć i pomoć drugih članova zdravstvenog tima, bolesnici nauče da:

- Izbegavaju faktore rizika;
- Primenjuju lekove pravilno;
- Shvate razliku između lekova za „kontrolu“ astme i lekova za „olakšanje“ tegoba;
- Prate svoje stanje na osnovu simptoma i, ako je moguće, merenjem PEF;
- Prepoznaju znake pogoršanja astme i preduzmu mere;
- Potraže medicinsku pomoć kada je to zaista potrebno.

Edukacija treba da je sastavni deo svakog međusobnog kontakta zdravstvenih radnika i bolesnika. Korišćenje različitih vrsta edukacije – razgovori (sa lekarom, medicinskom sestrom, ili drugim zdravstvenim radnicima), demonstracije, pisani materijali, grupni razgovori, video ili audio-trake i grupe za podršku bolesnicima – pojačava edukativne poruke.

Lekar i bolesnik zajednički pripremaju **pisani lični plan akcije** medicinski opravdan i praktičan. Primer plana je prikazan u **Izvodu 3**.

Dodatni planovi za samolečenje se mogu naći na nekoliko sajtova, uključujući sledeće:

<http://www.asthma.org.uk>

<http://www.nhlbisupport.com/asthma/inedex.html>

<http://www.asthmanz.co.nz>

Izvod 3. Primer sadržaja akcionog plana za održavanje kontrole astme

Vaše redovno lečenje:

1. Svakog dana koristite _____
2. Pre naprezanja, koristite _____

KADA POVEĆATI TERAPIJU

Procenite nivo kontrole astme

Da li ste u protekloj nedelji imali? Ne Da

Simptome tokom dana češće od 2 puta? Ne Da

Ograničenje aktivnosti ili naprezanja zbog astme? Ne Da

Budili se noću zbog astme? Ne Da

Da li je bilo potrebno da koristite (lekove za simptome) češće od 2 puta? Ne Da

Ako pratite vršni protok, protok je bio niži od _____?

Ako ste odgovorili sa DA na tri ili više pitanja, astma je nekontrolisana i možda je potrebno da povećate stepen terapije.

KAKO POVEĆATI TERAPIJU

KORAK NA GORE u lečenju kako sleduje i procena poboljšanja svakog dana:

_____ (Ovde napišite sledeći terapijski korak)

Održavajte ovo lečenje _____ dana (odredite broj dana)

KADA SE OBRATITI LEKARU /ZDRAVSTVENOJ USTANOVI

Pozovite lekara/ zdravstvenu ustanovu _____ (Navedite broj telefona)

Ako se stanje ne popravi _____ dana (Navedite broj dana)

_____ (Dodatna uputstva)

URGENTNO/TEŽAK GUBITAK KONTROLE

Ako imate težak nedostatak vazduha, govorite samo u kratkim rečenicama,

Ako imate težak napad astme i uplašeni ste,

Ako su vam potrebni lekovi za olakšanje tegoba češće od svaka 4 časa i ako se ne poboljšava stanje

1. Uzmite 2 do 4 udaha _____ (leka za olakšanje tegoba)

2. Uzmite _____ mg _____ (oralni kortikosteroid)

3. Obratite se za lekarsku pomoć: Idite u _____; Adresa _____

Broj telefona: _____

4. Nastavite da koristite _____ (lek za olakšanje tegoba) dok ne budete u stanju da dobijete medicinsku pomoć.

Komponenta 2: Otkriti i smanjiti izloženost faktorima rizika

Da bi kontrola astme bila bolja i smanjila se upotreba lekova, bolesnici treba da izbegavaju faktore rizika koji im pogoršavaju simptome astme. (**Izvod 4**). Međutim, mnogi bolesnici reaguju na multiple faktore široko zastupljene u okruženju, i zbog toga je potpuno izbegavanje nekih od ovih faktora skoro nemoguće. Tako, lekovi za održavanje kontrole astme igraju važnu ulogu jer su bolesnici ponekad manje osetljivi na faktore rizika kad je bolest pod kontrolom.

Fizička aktivnost često izaziva simptome astme ali bolesnici **ne treba da izbegavaju fizičku aktivnost**. Simptomi se mogu sprečiti inhalacijom brzodelujućeg β_2 - agonista pre većeg napora (alternativa su modifikatori leukotriena ili kromoni).

Bolesnike sa srednje teškom i teškom astmom treba savetovati da svake godine prime **vakcinu protiv influence**, ili barem kada se savetuje vakcinacija opšte populacije. Inaktivisane vakcine protiv influence su bezbedne za odrasle osobe i decu iznad 3 godine starosti.

Izvod 4. Strategije za izbegavanje čestih alergena i zagađivača

Mere izbegavanje faktora rizika koje poboljšavaju kontrolu astme i smanjuju potrebu za lekovima:

- Duvanski dim: Izbegavajte duvanski dim. Bolesnici i njihovi roditelji ne bi smeli da puše.
- Lekovi, hrana i aditivi: Izbegavajte ih ako je poznato da izazivaju simptome.
- Profesijski agensi: Smanjiti ili, radije, izbegavati izlaganje ovim agensima.
- Grinje kućne prašine: Prati posteljinu i pokrivače jednom nedeljno u vrućoj vodi i sušiti u mašini za sušenje ili na suncu. Uvući jastuke i dušeke u specijalne navlake koje ne propuštaju vazduh. Zameniti tepihe čvrstim podom, naročito u spavaćim sobama. (Ako je moguće, koristite usisivače s filterima. Koristiti akaricide ili taninsku kiselinu za uništavanje grinja- ali voditi računa da bolesnik za to vreme nije u prostoriji).
- Životinje s dlakom: Upotrebljavati vazdušne filtere. (Ukloniti životinje iz kuće. ili bar iz prostorija za spavanje. Prati kućne ljubimce).
- Bubašvabe: Stan čistiti često i temeljno. Koristiti pesticide u aerosolu- ali voditi računa da bolesnici u to vreme nisu kod kuće.
- Poleni na otvorenom prostoru i buđ: Kada je nivo polena i buđi u vazduhu visok zatvoriti prozore i vrata i ne izlaziti napolje.
- Buđ u zatvorenom prostoru: Smanjiti vlagu u kući, često čistiti sva vlažne prostorije.

Komponenta 3. Proceniti, lečiti i pratiti astmu

Cij lečenja astme – postići i održati kliničku kontrolu – može se ostvariti kod većine bolesnika kontinuiranim ciklusom koji uključuje

- Procenu kontrole astme
- Lečenje za postizanje kontrola
- Praćenje radi održavanja kontrole

Procena kontrole astme

Kod svakog bolesnika treba odrediti da li je uspostavljen sadašnji terapijski režim, da li je taj režim prihvaćen i stepen kontrole astme. Jednostavna shema za prepoznavanje kontrolisane, delimično kontrolisane i nekontrolisane astme prikazana je u **Izvodu 2**.

Lečenje za postizanje kontrole astme

Svakom bolesniku se odredi jedan od pet »koraka« lečenja. U **Izvodu 5** detaljno je prikazano lečenje na svakom koraku za odrasle osobe i decu staru 5 i više godina.

Na svakom koraku lečenja, **lekove za olakšanje disanja** treba primeni po potrebi za brzo olakšanje simptoma. (Ipak, voditi računa koliko lekova za olakšanje simptoma bolesnik korisiti – redovna ili povećana potreba ukazuje da astma nije dobro kontrolisana).

Na koracima 2 do 5, bolesnicima je potreban jedan ili više **lekova za kontrolu**, koji sprečavaju pojavu simptoma i napada. Inhalacioni kortikoidsteroidi (**Izvod 6**) su najefikasniji lekovi za kontrolu koji su sada na raspolaganju.

Za većinu bolesnika sa novootkrivenom astmom ili koji se još ne leče, lečenje treba početi od Koraka 2 (ili ako su simptomi veoma izraženi, od Koraka 3). Ako na aktuelnom režimu lečenja astma nije pod kontrolom, treba povećati terapijski stepen dok se ne uspostavi kontrola.

Deci od 5 godina ili mlađoj, kao lekovi za kontrolu astme preporučuju se inhalacioni kortikosteroidi u niskim dozama (**Izvod 5A**). Ako se ovim lečenjem ne postigne kontrola simptoma, najbolja opcija je povećanje doze kortikosteroida.

Kod bolesnika kod kojih se ne postigne prihvatljiv stepen kontrole na Koraku 4 može se smatrati da se radi o **astmi teškoj za lečenje**. Kod ovih bolesnika, ponekad je potreban kompromis da bi se dosegao najbolji mogući stepen kontrole astme – sa što manje ograničenja aktivnosti, što manje dnevnih simptoma, uz minimizirane neželjene efekte lekova. Upućivanje specijalisti za astmu može biti korisno.

Na raspolaganju su različiti lekovi za olakšanje simptoma (**Dodatak A**) i lekovi za kontrolu astme (**Dodatak B**). Preporučeno lečenje je samo vodič za pravilan postupak. Lokalni uslovi zdravstvene službe i individualne okolnosti bolesnika treba da odrede specifičnu terapiju koja se propisuje svakom bolesniku.

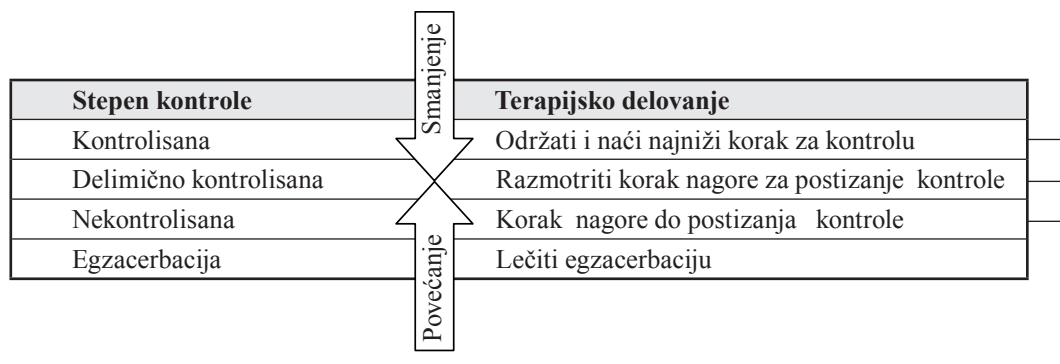
Inhalacioni lekovi imaju prednost zato što dospevaju direktno u disajne puteve gde su potrebni, imaju moćne terapeutske efekte uz malo sistemskih sporednih efekata. Na raspolaganju su inhalacioni lekovi za astmu u obliku doziranog inhalatora aerosola (MDI), inhalatora aktiviranog udisanjem, inhalatora sa suvim prahom leka (DPI) i nebulizatori. Produžeci (komore) olakšavaju upotrebu inhalatora i smanjuju sistemsku apsorpciju i neželjene efekte inhalacionih kortikosteroida.

Naučiti bolesnika (i roditelje) kako da koriste inhalatore. Različiti uređaji za inhalaciju zahtevaju različite tehnike inhalacije.

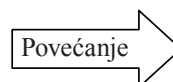
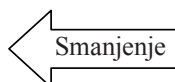
- Demonstrirati tehniku inhalacije i dati bolesnicima ilustrovane instrukcije.
- Neka na svakom pregledu bolesnik pokaže tehniku inhalacije.
- Informacije o upotrebi različitih inhalatora se nalaze na veb-sajtu GINA.

Izvod 5. Pristup zbrinjavanja baziran na kontroli

Za decu stariju od 5 godina, adolescente i odrasle osobe



Koraci u terapiji



Korak 1	Korak 2	Korak 3	Korak 4	Korak 5
Edukacija o astmi Kontrola sredine u okruženju				
Po potrebi brzodelujući β_2 -agonist	Po potrebi brzodelujući β_2 -agonist			
Opcije lekova za kontrolu	Izaberite jedno	Izaberite jedno	Dodati jedno ili više	Dodati jedno ili oba
	Niska doza IKS*	Niska doza IKS plus dugodelujući β_2 -agonist	Srednja ili visoka doza IKS plus dugodelujući β_2 -agonist	Oralni kortikosteroid (najniža doza)
	Modifikatori leukotriena**	Srednja ili visoka doza IKS	Modifikator leukotriena	Lečenje sa Anti-IgE
		Niska doza IKS plus modifikator leukotriena	Sporooslobađajući teofilin	
		Niska doza IKS plus sporooslobađajući teofilin		

***IKS= inhalacioni kortikosteroidi, ** Receptori antagonista ili inhibitori**

Alternative lečenja lekovima za otklanjanje simptoma astme obuhvataju inhalacione antiholinergike, kratkododelujuće oralne β_2 -agoniste, neke dugodelujuće β_2 -agoniste i kratkododelujući teofilin. Redovno doziranje sa kratko i dugodelujućim β_2 -agonista se ne preporučuje osim ako se uz njih ne primenjuje redovno inhalacioni kortikosteroid.

**Izvod 5A. Pristup lečenju baziranom na kontroli:
Deca starosti 5 godina i mlađa**

Literatura o lečenju astme kod dece stare 5 godina i mlađe sadrži detaljne preporuke za lečenje. Najbolje dokumentovano lečenje za kontrolu astme u ovim dobnim grupama je inhalacionim kortikosteroidom na Koraku 2, za inicijalno preventivno lečenje preporučuje se niska doza inhalacionog kortikosteroida. Ekvivalentne doze inhalacionih kortikosteroida, neki od njih se primenjuju jednom dnevno, prikazane su u Izvodu 6.

Izvod 6. Procenjene ekvipotentne doze inhalacionih kortikosteroida

Lek	Odrasli - dnevna doza (µg)*			Deca - dnevna doza (µg)*		
	Niska	Srednja	Visoka**	Niska	Srednja	Visoka**
Beklometazon dipropionat	200-500	>500-1000	>1000-2000	100-200	>200-400	>400
Budezonid*	200-400	>400-800	>800-1600	100-200	>200-400	>400
Budezonid-suspenzija za inhalaciju (samo za decu)	-	-	-	250-500	>500-1000	>1000
Ciklezonid*	80-160	>160-320	>320-1280	80-160	>160-320	>320
Flunizolid	500-1000	>1000-2000	>2000	500-750	>750-1250	>1250
Flutikazon	100-250	>250-500	>500-1000	100-200	>200-500	>500
Mometazon fuorat	200-400	>400-800	>800-1200	100-200	>200-400	>400
Triamcinolon acetonid	400-1000	>1000-2000	>2000	400-800	>800-1200	>1200

* Poređenja na osnovu podataka o efikasnosti.

** Bolesnike kod kojih se procenjuje da su potrebne visoke dnevne doze izuzev u kratkom period treba uputiti specijalisti za razmatranje alternativnih kombinacija lekova za kontrolu astme. Maksimalne preporučene doze su arbitrarne ali je duža primena praćena povećanim rizikom od sistemskih neželjenih efekata.

- Potvrđeni za doziranje jednom dnevno kod blagih bolesnika.

Primedba:

• Najznačajnija odrednica odgovarajućeg doziranja jeste klinička procena bolesnikovog odgovora na terapiju. Kliničar mora kroz nekoliko parametara da prati odgovor na terapiju i prema tome da podesi dozu. Kada se uspostavi kontrola astme, količinu lekova treba pažljivo podestiti do minimalne doze dovoljne za održavanje kontrole bolesti da bi se smanjila mogućnost od neželjenih delovanja lekova.

• Označavanje niskih, srednjih i visokih doza potiče iz preporuka proizvođača gde je moguće. Jasna demonstracija odnosa između doze i odgovora je često pribavljena ili je raspoloživa. Princip je kod svakog bolesnika utvrditi minimum doze za kontrolu, pošto više doze nisu obavezno efikasnije i verovatno je primena udružena sa većim potencijalnim neželjenim efektima.

- Pošto je CFC napušten kao potisni gas, lekar treba brižljivo da razmotri ekvivalentno pravilno doziranje.

Praćenje održavanja kontrole

Za održavanje kontrole astme ključna karika je produženo praćenje i utvrđivanje najnižeg stepena doza za lečenje da bi se smanjili troškovi i maksimalno povećala sigurnost.

Posle prvog pregleda bolesnike treba kontrolisati nakon jednog do tri meseca, a zatim svaka tri meseca. U slučaju egzacerbacije, kontrolni pregled je posle dve nedelje do mesec dana.

Na svakom pregledu treba postaviti pitanja navedena u **Izvodu 7**.

Podešavanje lekova:

- Ako astma **nije kontrolisana** na aktuelnom režimu lečenja, potreban je u terapiji **korak na gore**. Generalno, poboljšanje treba postići tokom jednog meseca. Ali, pre svega, neophodno je da se proverí tehnika inhalacije, prihvatanje predložene terapije i izbegavanje faktora rizika.
- Ako je astma **delimično kontrolisana, razmotriti korak nagore** u lečenju, zavisno od toga da li su na raspolaganju efikasnije opcije, važno je uzeti u obzir sigurnost i cenu mogućih teraspijskih opcija kao i zadovoljstvo bolesnika stepenom postignute kontrole.
- Ako se **kontrola održava** najmanje tri meseca, preduzima se **korak nadole** s postepenim, stepenastim smanjivanjem terapije. Cilj je da se smanji količina lekova do najmanje neophodne za održavanje kontrole.

Praćenje je i dalje neophodno čak i kad se uspostavi kontrola, jer je astma varijabilna bolest; lečenje treba periodično podešavati kada se poremeti kontrola, što indikuje pogoršanje simptoma ili pojava egzacerbacije.

Izvod 7. Pitanja za praćenje lečenja astme	
DA LI PLAN LEČENJA ASTME ISPUNJAVA OČEKIVANE CILJEVE?	
Pitanja za bolesnika	Dalji postupak
Budite li se noću zbog astme? Da li Vam je potrebno više lekova za otklanjanje tegoba obično? Da li je bilo potrebe za hitnim lečenjem? Da li je PEF bio niži od vašeg najboljeg rezultata? Da li učestvujete u uobičajenim fizičkim aktivnostima?	Prilagoditi lečenje i plan terapije po potrebi (korak nadole ili nagore). Ali, pre svega, proveriti prihvatanje terapije.
KORISTI LI BOLESNIK PRAVILNO INHALATORE, NASTAVKE ILI PIK FLOU METAR?	
Pitanje za bolesnike	Dalji postupak
Molim Vas da pokažete kako koristite lek?	Demonstrirajte ispravnu tehniku. Neka bolesnik to ponovi.
DA LI BOLESNIK UZIMA LEKOVE PO PLANU LEČENJA I IZBEGAVA FAKTORE RIZIKA?	
Pitanja za bolesnika	Dalji postupak
Da bismo planirali terapiju, molim Vas recite mi koliko često uzimate lekove? Koje ste teškoće imali kod primene plana lečenja? Da li ste tokom prošlog meseca prekidali terapiju jer ste se osećali bolje?	Prilagoditi plan da bude praktičan. Probleme rešiti prevazilaženjem prepreka za praćenje plana.
DA LI BOLESNIK IMA NEKIH NERAZJAŠNJENIH PITANJA?	
Pitanje za bolesnika	Dalji postupak
Šta Vas brine u vezi sa astmom, lekovi ili plan lečenja?	Obezbediti dodatnu edukaciju radi otklanjanja briga bolesnika i prevazilaženja prepreka razgovorom.

Komponenta 4: Lečenje egzacerbacija

Egzacerbacije, pogoršanja (napadi astme) su epizode progresivnog povećanja gušenja, kašlja, zviždanja ili teskobe u grudima, ili kombinacije ovih simptoma.

Ne potcenjujte težinu napada; teški napadi astme mogu da ugroze život.

Bolesnicima sa visokim smrtnim rizikom zbog astme treba posvetiti veću pažnju i ohrabriti ih da se odmah obrate za hitnu medicinsku pomoć u slučaju pogoršanja. U ovoj grupi su obuhvaćeni sledeći bolesnici:

- Sa anamnezom o skoro fatalnoj astmi zbog koje su intubirani i mehanički ventilisani;
- Koji su hospitalizovani ili hitno pregledani tokom prethodne godine;
- Koji sada koriste ili su nedavno prekinuli primenu sistemskih oralnih kortikosteroida;
- Koji sada ne koriste inhalacione kortikosteroide;
- Koji prekomerno upotrebljavaju brzodelujuće β_2 -agoniste, naročito oni koji mesečno koriste više od jednog kanistera salbutamola (ili ekvivalentnog leka);
- Sa anamnezom o psihijatrijskom oboljenju ili psihosocijalnim problemima, uključujući upotrebu sedativa;
- Sa podacima o neprihvatanju plana lečenja astme.

Bolesnici treba odmah da zatraže medicinsku pomoć ako je:

- **Napad težak (Izvod 8):**
 - Bolesnik se guši u mirovanju, nagnut je unapred, govori isprekidano, ne može da izgovori rečenicu (odojče prestaje da prihvata hranu), agitiran je, pospan ili konfuzan, ima bradikardiju, ili je respiratorna frekvencija iznad 30 u minutu
 - Zviždanje u grudima je glasno ili se ne čuje
 - Puls iznad 120 u minutu (kod dece veća od 160 u minutu)
 - PEF je manji od 60% predviđene ili najbolje lične vrednosti, čak i posle početnog lečenja
 - Bolesnik je iscrpljen
- **Reagovanje na početnu terapiju inhalacionim bronhodilatatorima nije brzo** i odloženo je najmanje 3 sata
- **Do poboljšanja ne dolazi 2 do 6 sati** od početka primene sistemskih kortikosteroida
- **Stanje se dalje pogoršava**

Blagi napadi, definisani smanjenjem vršnog ekspirijumskog protoka manjim od 20%, buđenjem tokom noći i povećanjem upotrebe brzodelujućih β_2 -agonista, obično se mogu lečiti kod kuće ako je bolesnik pripremljen i ima lični plan lečenja astme uključujući postupak stepenastog delovanja.

Umereno teški napadi se ponekad, a teški napadi se obično leče u hospitalnim uslovima.

Napade astme je **neophodno hitno lečiti**:

- Osnovni lekovi su inhalacioni brzodelujući β_2 -agonisti u adekvatnim dozama. (Početi lečenje sa 2 do 4 inhalacije svakih 20 minuta tokom prvog časa; zatim su za blaga pogoršanja potrebne 2 do 4 inhalacije svaka 3 do 4 čas, i srednje teške egzacerbacije 6 do 10 inhalacija svakih 1 do 2 časa.)
- Oralni kortikosteroidi (0,5 do 1 mg prednizolona/kg ili ekvivalent tokom 24 časa) primenjeni na samom početku umereno teškog ili teškog napada pomažu suzbijanju inflamacija i bržem oporavku.
- Kiseonik se primenjuje u zdravstvenim ustanovama ili bolnicama kad postoji hipoksemija (postići saturaciju O_2 od 95%).
- Lečenje kombinacijom β_2 –agonist/antiholinergika smanjuje potrebu za hospitalizacijom i poboljšava povećanje PEF i FEV1
- Ne preporučuje se upotreba metilksantina uz visoke doze inhalacionih β_2 -agonista. Međutim, teofilin se koristi ako ne raspolažemo inhalacionim β_2 -agonistima. Ako bolesnik već svakodnevno uzima teofilin, poželjno je pre dodavanja kratkodelujućeg teofilina odrediti koncentraciju leka u serumu.

Za lečenje napada astme **se ne preporučuju**:

- Sedativi (striktno izbegavati)
- Mukolitička sredstva (mogu da pogoršaju kašalj)
- Respiratorna fizikalna terapija/fizioterapija (povećava nelagodnost kod bolesnika)
- Hidriranje velikom količinom tečnosti kod odraslih i dece starijeg uzrasta (ponekad potrebna kod odojčadi i male dece)
- Antibiotici (nekorisni u lečenju napada ali se primenjuju kod bolesnika koji imaju pridruženu pneumoniju ili bakterijsku infekciju kao što je sinuzitis)
- Epinefrin/adrenalin (je indikovano za hitno lečenje anafilaksije i angioedema ali nije indikovano za napade astme).

Praćenje odgovora na terapiju:

Pratiti simptome, a kad god je moguće i vršni protok. U bolnici odrediti saturaciju kiseonikom i razmotriti potrebu za određivanjem gasova u arterijskoj krvi kod bolesnika sa sumnjom na hipoventilaciju, isrpljenost, sa teškim respiratornim poremećajem ili vršnim protokom između 30-50 procenata predviđene vrednosti.

Redovno praćenje:

Posle saniranja egzacerbacije, potrebno je otkriti faktore pogoršanja i utvrditi strategije sprovođenje njihovog izbegavanja u budućnosti , i ponovo razmotriti plan lečenja bolesnika.

Izvod 8. Težina egzacerbacija astme*				
Parametar	Blaga	Umerena	Teška	Opasnost od respiratornog zastoja
Nedostatak vazduha	Pri hodu Može da leži	Pri govoru Beba- kraće i manje prodorno plače; hranjenje teško Više odgovara sedenje	U mirovanju Beba odbija hranu Nagnut put napred	
Govore u	Rečenicama	Dve-tri reči	Rečima	
Stanje svesti	Moguća uznemirenost	Obično uznemiren	Obično uznemiren	Pospan ili konfuzan
Respiratorna frekvencija	Povećana	Povećana	Često > 30/min	
Frekvencije disanja kod budne dece sa respiratornim poremećajem				
	Uzrast < 2 meseca 2-12 meseci 1-5 godina 6-8 godina		Normalna frekvencija < 60/min < 50/min < 40/min < 30/min	
Korišćenje pomoćne disajne muskulature i suprasternalno uvlačenje	Obično ne postoji	Obično postoji	Obično postoji	Paradoksan torako-abdominalni pokret
Zviždanje u grudima	Umereno, često samo na kraju ekspirijuma	Glasno	Obično glasno	Odsustvo zviždanja
Puls/min	< 100	100-120	>120	Bradikardija
Granice normalnog pulsa kod dece				
Odojčad		2 – 12 meseci	-Normalna frekvencija < 160/min	
Predškolska deca		1- 2 godine	-Normalna frekvencija < 120/min	
Školska deca		3 –8 godina	-Normalna frekvencija < 110/min	
PEF posle početnog lečenja bronhodilatatorima % predviđene ili % bolesnikove najbolje vrednosti	Iznad 80%	Približno 60-80%	<60% predviđene ili najboljeg ličnog (<100 l/min za odrasle) ili poboljšanje traje <2 sata	
PaO ₂ (na sobnom vazduhu)** i/ili PaCO ₂ **	Normalan, Ispitivanje nije neophodno < 45 mmHg	> 60 mm Hg < 45 mmHg	< 60 mmHg Moguća cijanoza >45 mmHg: Moguća respiracijska insuficijencija	
SaO ₂ % (na sobnom vazduhu)	> 95%	91-95%	< 90%	
Hiperkapnija (hipoventilacija) se brže razvija kod male dece nego kod odraslih i adolescenata.				

* Postojanje više parametara, ali ne obavezno svih, označava težinu napada.

** Kilopaksali se koriste internacionalno, moguća konverzija vrednosti.

POSEBNI PRISTUPI U LEČENJU ASTME

Potrebni su posebni pristupi u lečenju astme kada je u pitanju sledeće:

- **Trudnoća.** Za vreme trudnoće težina astme se često menja, i bolesnicama je ponekad potrebno brižljivo praćenje i podešavanje terapije. Trudnice s astmom treba upoznati da je za njihovu buduću bebu veliki rizik loše kontrolisana astma i potencirati sigurnost moderne terapije astme. Akutna pogoršanja lečiti agresivno da bi se izbegla hipoksija fetusa.

- **Hirurška intervencija.** Hiperreaktivnost disajnih puteva, ograničenje protoka vazduha i hipersekrecija sluzi kod bolesnika s astmom predstavljaju uslove za nastanak intraoperativnih i postoperativnim respiratornih komplikacija naročito u toku hirurških intervencija u toraksu i gornjem abdomenu. Nekoliko dana pre operacije potrebno je ispitati funkciju pluća i primeniti kratku kuru kortikosteroidima ako je FEV1 manji od 80% ili najbolje lične vrednosti bolesnika.

- **Rinitis, sinuzitis i nosni polipi.** Kod mnogih bolesnika rinitis i astma su često udruženi i lečenje rinitisa može da poboljša simptome astme. I akutni i hronični sinuzitis mogu pogoršati astmu i treba ih istovremeno lečiti. Kod odraslih osoba nosna polipoza je udružena s astmom i rinitisom. Oni obično dobro reaguju na lokalne kortikosteroide.

- **Profesijska astma.** Farmakoterapija profesijske astme je identična terapiji drugih oblika astme, ali ne može da supstituiše adekvatno izbegavanje ekspozicije relevantnim agensima. Predlaže se konsultacija sa specijalistom za astmu ili medicinu rada.

- **Respiratorne infekcije.** Respiratorne infekcije provociraju zviždanje u grudima i pogoršavaju simptome astme kog mnogih bolesnika. Lečenje infektivne egzacerbacije sledi iste principe kao i lečenje drugih egzacerbacija.

- **Gastroezofagusni refluks.** Gastroezofagusni refluks je skoro tri puta češći u bolesnika s astmom u poređenju sa opštom populacijom. Potrebno je primeniti medikamentno lečenje za smirivanje simptoma refluksa, iako to ne poboljšava kontrolu astme.

- **Aspirinska astma.** Oko 28% odraslih bolesnika s astmom, ali deca retko, dobijaju pogoršanja astme posle primene aspirina ili drugih nesteroidnih anti-inflamacijskih lekova. Dijagnoza se može potvrditi samo provokacijskim testom s aspirinom, što se obavezno izvodi u ustanovama gde postoje uslovi za kardiopulmonalnu reanimaciju. Standardno lečenje uključuje potpuno izbegavanje lekova koji izazivaju simptome.

- **Anafilaksija.** Anafilaksija je stanje koje potencijalno ugrožava život, a može, isto tako da imitira i komplikuje astmu. Neophodno je hitno lečenje koje uključuje primenu kiseonika, intramuskularni epinefrin, antihistaminike parenteralno, hidrokortizon intravenskim putem i tečnost intravenskim putem.

Dodatak A: Lista lekova za astmu – lekovi za kontrolu			
Naziv i poznat kao	Uobičajene doze	Neželjena dejstva	Komentar
<p>Glukokortikosteroidi Adrenokortikoidi Kortikosteroidi Glukokortikoidi</p> <p>Inhalacioni: Beklometazon Budezonid Ciklezonid Flunizolid Flutikazon Mometazon Triamcinolon</p> <p>Tablete i sirupi: hidrokortizon metilprednizolon prednizolon prednizon</p>	<p>Inhalacioni: Početne doze zavise od kontrole astme, potom smanjivati dozu tokom 2-3 meseca to najniže efektivne doze kad se postigne kontrola.</p> <p>Tablete ili sirupi: Za svakodnevnu kontrolu koristiti najniže efikasne doze od 5-40 mg prednizona ekvivalentn dati pre podne ili svakog drugog dana.</p> <p>Za akutni napad 40-60 mg na dan u 1 ili 2 doze za odrasle ili 1-2 mg/kg na dan za decu.</p>	<p>Inhalacioni: Visoke doze mogu izazivati istanjenost kože i pojavu modrica, a vrlo retko i adrenalnu supresiju. Lokalna neželjena dejstva su promuklost i orofaringealna kandidijaza. Niske do srednjih doza uzrokuju kod dece manje zaostajanje u rastu ili supresiju (pros. 1 cm). U odraslom dobu se dostiže očekivana visina.</p> <p>Tablete i sirupi: Ako se koriste dugo, mogu dovesti do osteoporoze, hipertenzije, dijabetesa, katarakte, adrenalne supresije, smanjenja rasta, gojaznosti, istanjenja kože ili mišićne slabosti. Imati na umu pridružena stanja koja se mogu pogoršati zbog primene oralnih kortikosteroida, na primer, infekcije herpes virusom, varicela, tuberkuloza, hipertenzija, dijabetes i osteoporoza.</p>	<p>Inhalacioni: Potencijalni ali mali rizik od neželjenih dejstava dobro je uravnotežen efikasnošću ovih lekova. Upotreba komore sa MDI i ispiranje usta posle inhalacije smanjuju oralnu kandidijazu. Preparati nisu ekvivalentni ni kada se poredje pojedinačne doze različitih lekova, ni kada se upoređuju po osnovi mikrogram jednog, prema mikrogramu drugog.</p> <p>Tablete ili sirup: Dugotrajna primena: doziranje svako drugo jutro manje toksično. Kratkotrajna primena: 3-10 dana, efikasno za uspostavljanje brze regulacije.</p>
<p>Natrijum kromoglikat kromolin kromoni</p>	<p>MDI 2mg ili 5mg 2-4 inhalacije 3-4 puta na dan. Nebulizacija 20 mg 3-4 puta na dan.</p>	<p>Minimalna neželjena dejstva. Posle inhalacije može se javiti kašalj.</p>	<p>Do postizanja maksimalnog efekta može proći 4-6 nedelja. Potrebno češće dnevno doziranje.</p>
<p>Nedokromil kromoni</p>	<p>MDI 2mg/udah 2-4 inhalacije, 2-4 puta na dan.</p>	<p>Pri inhalaciji se može javiti kašalj.</p>	<p>Neki bolesnici ne podnose ukus.</p>
<p>Dugodelujući β₂-agonisti beta-adrenergični simpatikomimetici (LABA)</p> <p>Inhalacioni: Formoterol (F) Salmeterol (Sm)</p> <p>Tablete sa sporim oslobađanjem: Salbutamol (S) Terbutalin (T)</p>	<p>Inhalacioni: DPI-F: 1 inhalacija (12μg) 2 puta na dan. MDI-F: 2 inhalacije dva puta na dan. DPI-Sm: 1 inhalacija (50μg) 2 puta na dan. MDI-Sm: 2 inhalacije dva puta na dan.</p> <p>Tablete: S: 4mg na 12 sati T: 10 mg na 12 sati</p>	<p>Inhalacijski: ređi i znatno manji neželjeni efekti nego tablete. Postoji veći rizik od teških egzacerbacija i srtni zbog astme kad se dodaju uobičajenoj terapiji.</p> <p>Tablete: mogu da izazovu tahikardiju, uznemirenost, tremor skeletnih mišića, glavobolju, hipokalijemiju.</p>	<p>Inhalacioni: Salmeterol se NE koristi za lečenje akutnih napada. Ne treba ga koristiti kao monoterapiju za kontrolu astme. Uvek koristiti kao dodatnu terapiju uz IKS. Formoterol ima početak delovanja sličan salbutamolu i koristiti se po potrebi za akutne simptome.</p> <p>Tablete: Efikasne kao i teofilin sa sporim oslobađanjem. Nema podataka o kombinaciji sa inhalacionim kortikosteroidima.</p>

Dodatak A: Lista lekova za astmu – lekovi za kontrolu			
Ime Poznati i kao	Uobičajene doze	Neželjena dejstva	Komentar
Kombinacija IKS/LABA Flutikazon/ Salmeterol (F/S) Budezonid/ formoterol(B/ F)	DPI-F/S 100, 250 ili 500 µg/50 µg u 1 inhalaciji 2 puta dnevno MDI-F/S 50,125 ili 250 µg/25µgg 2 udaha 2 puta dnevno DPI- B/F 100 ili 200µg/6µg u 1 inhalaciji dva puta dnevno MDI-B/F 80 ili 160µg /4,5 µg 2 udaha dva puta dnevno	Slični opisanim kod pojedinačnih komponenti kombinacije	U srednje teškoj i teškoj perzistentnoj astmi, kombinacija je efikasnija nego dupliranje doze IKS. U nekim zemljama je pokazano da je Budezonid/ formoterol pogodan za podešavanje doze po potrebi pored redovnog doziranja. Doziranje zavisi od stepena kontrole. Ograničen broj podataka za decu 4-11 godina. Nema podataka za decu < mladu od 4 godine.
Sporooslobađajući teofilin Aminofilin Metilksantin Ksantini	Početna doza 10mg/kg/ dan, maksimalno 800mg podeljeno u 1-2 doze.	Mučnina i povraćanje su najčešći. Teški efekti nastaju nakon visokih koncentracija u serumu uključujući grčeve, tahikardiju i aritmije.	Često je potrebno praćenje nivoa teofilina. Na apsorpciju i metabolizam utiču brojni faktori, uključujući i febrilnost.
Antileukotrieni Modifikatori leukotriena Montelukast (M) Pranlukast (P) Zafirlukast (Z) Zileuton (Zi)	Odrasli: M 10mg dnevno P 450 mg dva puta dnevno Z 20 mg dva puta dnevno Zi 600mg 4 puta dnevno Deca: M 5mg jednom dnevno (6- 14 godina) M 4mg jednom dnevno (2- 5 godina) Z 10mg dva puta dnevno (7- 11 godina).	Pri preporučenim dozama nema specifičnih neželjenih efekata. Uz primenu Zafirlukasta i Zileutona zabeležen je porast enzima jetre i mali broj reverzibilnog hepatitisa i hiperbilirubinemije sa Zileutonom i slabost jetre sa Zafirlukastom.	Antileukotrieni su najefikasniji kod bolesnika sa blagom perzistentnom astmom. Oni imaju aditivni efekat kada se daju inhalacionim kortikosteroidima mada je efikasnost manja nego dodatak inhalacionih dugodelujućih β ₂ -agonista.
Imunomodulatori Omalizumab Anti-IgE	Odrasli: Doza se primenjuje subkutano svaka 2 do 4 nedelje zavisno od težine i koncentracije IgE	Bol i modrice na mestu injekcije (5-20%) i vrlo retko anafilaksija (0,1%).	Treba ga čuvati u frižideru na temp 2-8oC i na jednom mestu maksimalno ubrizgati 150 mg.

Dodatak B: Lista lekova za astmu – lekovi za olakšanje disanja

Naziv i poznat kao	Uobičajene doze	Neželjena dejstva	Komentar
Kratkodelujući β₂-agonisti Adrenergici β ₂ -stimulatori Simpatikomimetici Albuterol/salbutamol Fenoterol Levabuterol Metaproterenol Pirbuterol Terbutalin	I pored razlika u jačini, različiti preparati su uporedivi prema pojedinačnim inhalacionim dozama. Za primenu po potrebi ili za sprečavanje bronhoopstrukcije pri naporu, 2 udaha iz MDI ili 1 udah iz DPI. Za napade astme 4-8 inhalacija svakih 2-4 sata, a uz medicinski nadzor i 3 udaha svakih 20 minuta ili ekvivalent 5mg salbutamola preko nebulizatora.	Inhalacioni: tahikardija, tremor skeletne muskulature, glavobolja i iritabilnost. Visoke doze uzrokuju hiperglikemiju i hipokalijemiju Tablete i sirupi: Sistemska primena povećava rizik od ovih neželjenih dejstava.	Lekovi izbora za akutni bronhospazam. Inhalacioni put omogućava brže dejstvo i efikasniji je od tableta ili sirupa. Povećana potreba, odsustvo očekivanog efekta ili upotreba >1 kanistera (»pumpice«) mesečno, ukazuju na slabo kontrolisanu astmu; korigovati dugotrajnu terapiju. Korišćenje ≥2 kanistera mesečno predstavlja povećan rizik od teških, akutnih napada astme koji ugrožavaju život.
Antiholinergici Ipratropium bromid (IB) Oksitropium bromid	IB-MDI 4-6 doza svakih 6 sati ili svakih 20 minuta u jedinici za intenzivno lečenje. Preko nebulizatora 500µg 3x svakih 20 minuta, a zatim svakih 2-4 sata, za odrasle i 250- 500µg deci.	Minimalno sušenje usta ili loš ukus u ustima.	Mogu imati dodatni bronhodilatacijski efekat β ₂ -agonistima, ali počinju da deluju kasnije. Alternativa za bolesnike koji ne tolerišu β ₂ -agoniste.
Kratkodelujući teofilin Aminofilin	7mg/kg doza opterećenja tokom 20 min, a zatim kontinuirana infuzija 0,4 mg/kg/h.	Muka, povraćanje, glavobolja. Pri višim koncentracijama u serumu: konvulzije, tahikardija i aritmije.	Potrebno je praćenje nivoa teofilina u serumu. Nivo leka u serumu odrediti 12 i 24 sata po započinjanju infuzije. Nivo leka održavati između 10- 15 µg/ml.
Epinefrin/injekcije adrenalina	rastvor 1:1000 (1mg/ml). 0,01mg/kg do 0,3-0,5 mg, supkutano, može se dati 3 puta na 20 minuta.	Slični, ali značajni efekti nego kod selektivnog β ₂ -agonista. Pored toga: hipertenzija, temperatura, povraćanje kod dece i halucinacije.	Ne preporučuje se za lečenje napada astme ako se raspolaze β ₂ -agonistima.

UPUTSTVO AUTORIMA

Uredništvo časopisa „Acta Clinica“ moli autore da se prilikom pripreme i obrade tekstova pridržavaju sledećih uputstava.

Časopis je namenjen lekarima opšte medicine, specijalistima pojedinih medicinskih grana i stručnjacima iz drugih biomedicinskih oblasti. Časopis objavljuje stručne i naučne radove po pozivu gosta urednika za svaki tematski broj. Radovi treba da budu pripremljeni u formi preglednih radova. Gost urednik kontaktira saradnike tematske sveske tokom procesa pripreme tekstova, vrši stilsko i tehničko usklađivanje tekstova prema zahtevima u uputstvu časopisa, a zatim ih dostavlja uredništvu. Gost urednik dostavlja uredništvu časopisa i korigovane verzije radova prema zahtevima recenzentskog tima.

Radovi se dostavljaju u dva primerka, odštampani na laserskom štampaču, samo na jednoj strani bele hartije formata A4, dvostrukim proredom sa najviše 30 redova po strani i sa marginom od najmanje 3 cm. Dozvoljeni obim rukopisa koji uključuje sažetak, sve priloge i spisak literature treba da iznosi do 15 stranica. Pored štampane verzije, tekstualna verzija rada se šalje u obliku elektronske forme, na CD-u za PC kompatibilne računare uz korišćenje Word for Windows programa za obradu teksta.

Prilozi u obliku tabela, crteža, grafikona i sl. trebalo bi da budu izrađeni u nekom od PC kompatibilnih programa, snimljeni u nekom od uobičajenih grafičkih formata i odštampani na laserskom štampaču ili nacrtani tušem na paus papiru. Svaki prilog treba da bude pripremljen na posebnom listu papira, odnosno snimljen u posebnom dokumentu na disketi koja sadrži tekstualnu verziju rada. Na poledini svakog odštampanog priloga treba ispisati broj koji će prilog nositi u radu kao i naziv rada uz koji se prilaže. Na posebnoj strani se navode naslovi i legende uz svaki prilog, otkucani dvostrukim proredom. Svaka tabela se priprema na posebnoj strani, dvostrukim proredom, uključujući i naslov kome prethodi redni broj tabele. U rukopisu treba označiti mesto na kome bi trebalo da se nalazi prilog. Uz rad se dostavljaju originali slika (fotografije, slajdovi, rentgenski, CT i MR snimci, itd). Troškove štampanja kolor slika u radu snosi sam autor teksta.

Prva strana rukopisa sadrži **Naslov** rada na srpskom jeziku koji treba da bude kratak, jasan i bez skraćenica. Zatim slede puna imena i prezimena autora, bez titula ili akademskih zvanja. U sledećem redu se navode ustanove (na srpskom i engleskom jeziku) u kojima pojedini autori rade uz njihovo povezivanje sa odgovarajućim imenima autora brojevima u superskriptu. Na ovoj stranici se naznačava i kratki naslov rada do 40 karaktera. U dnu stranice se navodi (na srpskom i engleskom jeziku) „Adresa autora“ uz navođenje imena i prezimena prvog autora, titule, pune poštanske adrese i eventualno e-mail adrese.

Sažetak na srpskom jeziku i **Abstract** na engleskom jeziku dužine do 250 reči predstavljaju sledeće dve strane rukopisa. U vrhu strana se navodi pun naziv rada na srpskom, odnosno engleskom jeziku bez imena autora i naziva njihovih institucija. Na kraju ovih stranica se navodi do pet ključnih reči (Key words).

Predlaže se da sadržaj rukopisa bude podeljen odgovarajućim podnaslovima na manje celine. Ukoliko se u tekstu rada koriste skraćenice, potrebno je da se pri prvom njihovom pominjanju u tekstu ispišu punim nazivom. Predlaže se korišćenje generičkih naziva lekova, a ukoliko je neophodno, zaštićena imena lekova u tekstu navoditi velikim slovima. Predlaže se korišćenje SI mernih jedinica ukoliko nije međunarodno drugačije prihvaćeno.

Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u srednjoj zagradi prema redosledu pojavljivanja, npr. [23]. U popisu literature na kraju teksta, citirane literature podatke poredati po redosledu po kojem se prvi put pojavljuju u tekstu. Nazivi časopisa se skraćuju kao u Index Medicusu. Koristiti Vankuverski stil citiranja (za detalje videti N Engl J Med 1997; 336 (4): 309-15). Ukoliko je preko šest autora, navesti prvih šest i dodati „et al“.

Članci u časopisima:

Originalni rad:

Williams CL, Nishihara M, Thalabard J-C, Grosser PM, Hotchkiss J, Knobil E. Corticotropin-releasing factor (CRF) inhibits gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1990; 52: 133-7.

Editorial:

Tomkin GH. Diabetic vascular disease and the rising star of Protein Kinase C (editorial). *Diabetologia* 2001; 44: 657-8

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20 Suppl 5: 75-8.

Sveska sa suplementom:

Myers BD. Pathophysiology of proteinuria in diabetic glomerular disease. *J Hypertens* 1990; 8 (1 Suppl): 41S-46S

Sažetak u časopisu:

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by Toxoplasma gondii (abstract). *Clin Res* 1987; 35: 475A.

Knjige i druge monografije:

Jedan ili više autora:

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

Poglavlje u knjizi:

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. U: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders,1974: 457-72.

Rad u zborniku radova:

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. U: Gammage RB, Knye SV, eds. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium: 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis,1985: 69-78.

Disertacije i teze:

Cairns RB. Infrared spectroscopis studies of solid oxygen. Disertacija. Berkley, California: University of California,1965.

Rukopisi koji uključuju sve priloge u papirnoj formi i elektronskoj formi na disketi, kao i originale slika, šalju se na adresu:

**Uredništvo ACTA CLINICA
Klinički centar Srbije
Pasterova 2
11000 Beograd**

Rukopisi i ostali priloženi materijali se ne vraćaju autorima.

Klinički centar Srbije, Beograd

ACTA CLINICA
Volumen 7, Broj 1
Februar 2007.

ISSN 1451-1134

Tiraž: 1000 primeraka

Štampa: PRIZMA, Kragujevac

Štampano u Srbiji