Bronhalna astma

Astma je najčešća hronična upala disajnih puteva. Nova naučna saznanja otkrivaju da se ne radi o jednom entitetu već o heterogenoj bolesti koju karakteriše kompleksna biološka mreža upalnih puteva koji su međusobno zavisni. Bez obzira na heterogenost bolesti kliničke manifestacije su slične, a manifestuju se sviranjem u prsima, osjećajem nedostatka vazduha, pritiska u grudnom košu i kašljem. Simptomi su promjenjivi, različitog intenziteta, a uzrokovani su varijabilnim ograničenjem ekspiratornog protoka. Neliječena ili nekontrolisana astma može dovesti do strukturnih promjena, zadebljanja zidova bronha, zbog kojih ograničenje ekspiratornog protoka postaje trajno, te tako nastaje nepovratno smanjenje plućne funkcije.

Prevalencija astme je različita u pojedinim djelovima svijeta te se kreće od 1-18%. Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da oko 340 miliona osoba širom svijeta ima astmu. Najviša prevalencija astme je u Velikoj Britaniji, Novom Zelandu i SAD-u, a u Republici Srpskoj je srednje visoka i kreće se između 5-8%.

Uprkos napretku u liječenju, novim terapijskim molekulama i brojnim fiksnim kombinacijama, jasnim smjernicama za liječenje i praćenje bolesnika sa astmom, još uvijek više od 75% bolesnika ima slabo kontrolisanu ili nekontrolisanu bolest. To je posljedica neiskustva u postavljanu dijagnoze bolesti, jer većina ljekara danas nije u mogućnosti sa sigurnošću da postavi dijagnozu, ali niskih očekivanja u liječenju ove bolesti od strane zdravstvenih profesionalaca i bolesnika. Takođe je potrebno istaći da astma ima najlošiju adherencu, odnosno bolesnici upravo kod ove bolesti najmanje kontinuirano uzimaju terapiju po preporukama. U regionima u razvoju ili siromašnim dijelovima ovo je naročito izraženo.

**Astma danas**

Kod pristupa bolesnicima sa astmom, ako je to moguće, pokušavamo ih svrstati u određene fenotipove na osnovu patofizioloških mehanizama, kliničkih obilježja i vidljivih demografskih karakteristika. Ovo je neophodno jer usprkos sličnim kliničkim simptomima mogu veoma različito odgovoriti na primjenjenu terapiju.

**Patofiziologija astme**

Obzirom na patofiziologiju, astmu djelimo u dvije grupe, prema engleskim skraćenicama, „*type 2-high* (T2-high)“ i „*type 2-low* (T2-low)“, dakle u „T2-visok“ (imuni odgovor), ili „T2-nizak“ odgovor.

**„T2-high“ astma**

U patofizologiji „*T2-high*“ astmi učestvuju ćelije tipa 2 imunološkog odgovora sa svojim citokinima, dominantno interleukinima IL-4, IL-5 i IL-13. Patofiziološki proces započinje u epitelnim ćelijama respiratornog sistema, koje u kontaktu sa alergenima, virusima ili česticama zagađenja u udahnutom vazduhu oslobađaju citokine, aktivatore imunološke reakcije. U aktivatore spadaju TSLP (engl. *ThymicStromalLymphoPoietin*), IL-25 i IL-33. TSLP aktivira dendritske ćelije za podsticanje tipa 2 specifičnog imunološkog odgovora, koje migriraju u lokalni limfni čvor i aktiviraju „naivne“ T limfocite da se razviju u Th2 fenotip. Aktivirani Th2 limfociti luče IL-4 koji aktivira B limfocite. Dio tih B limfocita diferencira se u plazma ćelije koje luče IgE. Dio IgE antitijela nalazi se u serumu, a dio se veže na površinu membarane mastocita. Ponovnim ulaskom kroz respiratorni epitel, alergeni se vežu za IgE antitijela na membrani mastocita, što dovodi do njihove degranulacije i aktivacije, te se tako oslobađaju medijatori pohranjeni u granulama mastocita, među kojima je najvažniji histamin, Time započinje sinteza lipidnih medijatora. U međuvremenu dok se razvija specifični imunološki odgovor, ostala dva aktivatora IL-25 i IL-33 podstiču urođenu imunost aktivacijom mastocita, bazofila, eozinofila i urođenih limfoidnih ćelija grupe 2, ILC2 (engl. *InnateLymphoidcells*) koje luče velike količine IL-5, IL-13 i nešto slabije IL-4. IL-5 utiče na diferencijaciju i preživljenje eozinofila. IL-13, IL-4 i upalni medijatori iz mastocita, bazofila i eoznofila imaju uticaj na bronhalnu hipereaktivnost, hipertrofiju glatke muskulature i remodulaciju disajnog puta. IL-13 dodatno djeluju na pojačanu ekspresiju vrčastih ćelija u respiratornom epitelu i pojačanu produkciju sluzi. Obzirom na navedeno, ILC2 ćelije urođene imunosti, imaju ključnu ulogu u ranoj fazi patofiziološkog odgovara jer dovode do razvoja i pojačavanja tipa 2 imunološkog odgovora u respiratornoj sluznici.

U „*T2-high*“ astmu svrstavamo tri fenotipa: alergijska astma rane životne dobi, kasno nastala eoznofilna astma i pogoršanje respiratorne bolesti nakon uzimanja nesteroidnih - protivupalnih lijekova (engl. NERD - *NSAID-ExacerbatedRespiratoryDisease*).

Alergijska astma rane životne dobi podrazumjeva pojavu astme prije 12 godine života (neki autori podrazumjevaju pojavu prije 18 godine). Najčešće su to blage do teške astme. Bolesnici imaju pozitivan kožni test na sezonske ili cjelogodišnje inhalacione alergene te u skladu s tim povišena ukupna i/ili specifična IgE antitijela koji su specifični biomarkeri alergijske astme i tipa 2 upale.

Eozinofilna astma sa kasnim početkom za sada nema u potpunosti jasan molekularni mehanizam nastanka. Kod pojedinih bolesnika usprkos terapiji kortikosteroidima ne dolazi do značajnijeg poboljašanja, zbog slabog učinka steroidne terapije. Više od polovine tih bolesnika imaju teži oblik astme s fiksnom opstrukcijom disajnih puteva. Većina ima i hronični rinosinusitis sa nosnom polipozom (engl. CRSwNP *ChronicRhinoSinusitis WithNasalPolyps*) koji često prethodi pojavi astme. Ovi bolesnici imaju značajan broj eozinofila u perifernoj krvi (biomarker tipa 2 upale) i u sputumu, uglavnom nemaju znakove atopije, ali mogu imati povišen ukupni IgE koji, najvjerovatnije, nema etiopatogenetsko značenje. Takođe, imaju povišene vrijednosti izdahnutog azotnog oksida (FeNO), koji je biomarker tipa 2 upale. Ovaj fenotip je okarakterisan izraženom produkcijom IL-5 i IL-13 od strane ILC2 ćelija, zbog toga je važno njegovo prepoznavanje kako bi se što ranije primjenila odgovarajuća terapija.

Za NERD bismo mogli reći da je podvrsta eozinofilne astme kasnog početka, a karakteriše je astma, CRSwNP i respiratorne reakcije prouzrokovane inhibitorima ciklooksigenaze 1 (engl. COX-1*CyclOoXygenase 1*). Premda i ovdje patofiziološki mehanizmi nisu u potpunosti poznati, čini se da je problem u disregulaciji metabolizma arahidonske kiseline i pojačanoj produkciji cisteinil-leukotrijena (engl. cysLT*CysteinylLeukoTrienes*). Nivo prostaglandina E2 (PGE2) je značajno snižen kao i njegovog receptora EP2. PGE2 je ključan u inhibiciji aktivacije ILC2, mastocita i eozinofila, te njegovim nedostatkom dolazi do pojačane aktivacije enzima 5-lipokigenaze, koji dovodi do produkcije leukotrijena, a koji se potom sinetetišu u aktivne proinflamatorne cisteinil-leukotrijene (cysLT).

**„T2-low“astma**

Druga grupa astme, „*T2-low*“, je relativno slabo istražena i uglavnom se radi o neutrofilnoj (> 40-60 neutrofila) i paucigranulocitnoj (u sputumu normalan ili snižen broj eozinofila i neutrofila) upali sa slabim učinkom kortikosteroidne terapije. U ovaj oblik su uključeni Th1 i/ili Th17 limfociti, a neki autori su pokazali da neravnoteža između Th17 i T regulatornih limfocita uzrokuje tešku neutrofilnu astmu rezistentnu na korikosteroide. Teška neutrofilna astma je povezana sa hroničnom infekcijom sa atipičnim bakterijama, debljinom, pušenjem cigareta i abnormalnostima glatke muskluature. Postoji mogućnost da pojedine bolesnike proglasimo *T2-low* zato što je primjena kortikosteroidne terapije dovela do redukcije T2 upalnog odgovora.

**Klinička slika**

Bez obzira na heterogenost bolesti kliničke manifestacije su slične, a ogledaju se sviranjem u prsima, osjećajem nedostatka vazduha, pritiska u grudnom košu i kašljem. Simptomi su promjenjivi, različitog inteziteta, a uzrokovani su varijabilnim ograničenjem ekspiratornog protoka koji nastaje zbog bronhospazma, pojačane sekrecije sluzi i hipertrofije glatke muskulature. Neliječena ili nekontrolisana astma može dovesti do strukturnih promjena tj. preuređenja, te je ekspiratorni protok ograničen ili djelomično reverzibilan, a posljedica je ireverzibilno sniženje plućne funkcije. Faktori rizika za razvoj trajno ograničenog ekspiratornog protoka su bolesnici sa trajnom dispnejom, pušači, hronična hipersekrecija sluzi, egzacerbacije kod bolesnika koji ne uzimaju ICS.

**Liječenje astme**

Pravovremenim i adekvatnim liječenjem astme dolazi do kontrole simptoma, poboljšanja plućne funkcije, smanjenja egzacerbacija i smrtnosti uzrokovane astmom. Liječenje astme provodimo po GINA (engl. *Global Initiative for Asthma*) preporukama iz 2021. u koracima od jedan do pet zavisno od simptoma i težine bolesti, ali uz personalizovani pristup liječenju i primjeni ne samo medikamentozne terapije, već u suzbijanju različitih faktora rizika, liječenju komorbiditeta i primjeni nefarmakoloških terapijskih mjera.

Obzirom na farmakološku terapiju postoje dvije grupe lijekova koji se koriste: lijekovi za kontrolu bolesti (engl. *controllers*) i olakšavanje simptoma (engl. *relievers*). Lijekovi za kontrolu bolesti smanjuju upalu disajnih puteva te se tako smanjuju simptomi i rizik od egzacerbacija, te daljnjeg pada plućne funkcije. Lijekovi za olakšavanje simptoma koriste se po potrebi za ublažavanje/olakšavanje simptoma kod pogoršanja astme.

Zlatni standard za liječenje i kontrolu astme su inhalacioni steroidi, ali uz određene promjene u novim smjernicama.

Prije početka liječenja procjenjujemo težinu bolesti zavisno o simptomima.

Kod povremenih simptoma (manje od dva puta mjesečno) i bez faktora rizika za pogoršanje u terapiji se preporučuju niske doze inhalacionih steroida (engl. ICS – InhaledCorticoSteroids) u kombinaciji sa formoterolom (ICS-formoterol) po potrebi ili ICS svaki put kada se inhalira salbutamol (engl. SABA - Short Acting Beta2 Agonist). Kod blagih simptoma (dva puta mjesečno i više ) preporučuju se male doze ICS redovno i SABA po potrebi ili niske doze ICS/formoterol po potrebi. Uz navedenu terapiju mogu se primijeniti svakodnevno antagonisti leukotrijenskih receptora (engl. LTRA– LeukoTrieneRecetor Antagonist) kao peroralna terapija. Upotreba leukotrijenskih receptora (LTRA) kao samostalne peroralne terapije je moguća ali je efikasnost liječenja je najčešće slabija od liječenja sa ICS.

Bolesnika sa umjerenim simptomima (dnevni simptomi gotovo svaki dan, buđenje noću jednom ili više puta sedmično) možemo liječiti na više načina: sa niskim dozama ICS+LABA(engl. LongActing Beta2 Agonist) kao terapijom održavanja i terapijom za olakšanje simptoma ili sa ICS/LABA kao terapija održavanja, te uz SABA po potrebi (ali je dokazano je da je tada lošija kontrola astme) ili sa srednje visokim dozama ICS, a SABA po potrebi, ili kao još jedna mogućnost, niske doze ICS uz LTRA.

U teškoj astmi(simptomi svaki dan, buđenja zbog astme jednom ili više puta sedmično, niske vrijednosti u testovima plućnih funkcija)liječimo bolesnike sa srednje visokim dozama ICS/LABA ili s visokim dozama ICS, te kao dodatnu terapiju možemo uvesti dugo djelujući muskarinski antagonisti (engl. LAMA – LongActingMuscarinicAntagonist)ili LTRA.U najtežem obliku astme u liječenju koristimo visoke doze ICS/LABA, LAMA, oralne steroide (engl. OCS – OralCorticoSteroids), te zavisno o fenotipskim osobinama, uvodimo biološku terapiju (anti-IgE, anti-IL5/5R, anti- IL4R).

Ako bolesnik ima tešku nekontrolisanu astmu ili egzacerbaciju astme, bolesnicima primjenjujemo visoke doze ICS ili srednje visoke doze ICS/LABA, uz mogućnost kratke primjene OCS.

#  Trenutna klinička praksa u Republici Srpskoj

Taačan broj oboljelih od bronhalne atme u Rapublici Srpskoj nije poznat. Raspolažemo sa projekcijama broja oboljelih na osnovu procjene prevalence. Ono što je potpuno sigurno da postoji jedan broj bolesnika koji nije dijagnostikovan, kao i značajan brj bolesnika sa lošim načinom uzimanja i korištenjem lijekova za kontrolu bolesti, odnosno lošom adherencom,

Pacijente s astmom liječimo po GINA (engl. *Global Initiative for Asthma*) preporukama koje se revidiraju jednom godišnje, te sada koristimo one iz 2021. Obzirom na obnovu i izmjenu GINA preporuka u skladu sa svim relevantnim novoobjavljenim istraživanjima u području astme jednom godišnje, ne postoji potreba za izradom domaćih smjernica. Prezentacijom smjernica, kontinuiranom edukacijom pokušavamo osigurati njihovu dostupnost i primjenu kroz sve segmnete zdravstvenog sistema.



Intenzivno radimo u pripremi načina dijagnostikovanja teške eozinofilne astme koju je potrebno liječiti uz postojeću terapiju i „biološkom“ terapijom, liječenje sa anti-IL5/5R.

Tokom poslednjih godina, primjetno je da se težište liječenja bolesnika sa bronhalnom astmom prenijelo u domen rada ljekara porodične medicine. Samo rijetko bolesnici sa egzacerbacijom astme stižu na klinička odjeljenja. Ovo je posebno postalo uočljivo tokom pandemije COVID-19.

Dostupnost različitih fiksnih kombinacaja je osigurana kroz odobrene liste Fonda zdravstvenog osiguranja. Primjećujemo da veliki broj kombinacija, povremeni diskontinuitet u izdavanju lijekova, kod bolesnika izaziva određenu nelagodu, da nalazimo bolesnike koji ne uzimaju terapiju na ispravan način, odnosno imamo veći broj bolesnika kojima uzimanje lijekova predstavlja problem jer nisu dovoljno edukovani za različite uređaje. Slično bi mogli reći i za ljekare i medicinske sestre. Još uvijek imamo veći broj bolesnika koji uzimaju samo ventolin (SABA) u liječenju ili otklanjanju simptoma, kao i sporooslobađajuće ksantinske preparate. Intenziviranje na promjeni prakse i insistiranje na nefarmakološkim načinima liječenja je prioritetan zadatak.