

**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**MEDICINA**



**DRAGANA ĐUKIĆ**  
**NOVE SMJERNICE U TRETMANU ASTME**  
**DIPLOMSKI RAD**

**BANJA LUKA, SEPTEMBAR 2020.**

**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**STUDIJSKI PROGRAM MEDICINA**

**NOVE SMJERNICE U TRETMANU ASTME**

**Diplomski rad**

**Student: Dragana Đukić**

**Mentor: Prof. dr Kosana Stanetić**

**Broj indeksa : 6884/13**

## Sažetak

Astma je hronična upalna bolest disajnih puteva izrazito komplikovane etiologije, koju karakterišu varijabilni i ponavljajući simptomi. Glavne karakteristike astme su opstrukcija i upala disajnih puteva, te bronhalna preosjetljivost. Jedna je od najvažnijih hroničnih bolesti na svijetu te je veliki teret za zdravstveni sistem i svjetsku ekonomiju. Nastanak i razvoj astme te odgovor bolesti na terapiju uslovljen je brojnim faktorima okoline i genetskim činiocima. Ovisno o pokretaču napada astme postoje 2 glavna tipa. To su ekstrinzična (alergijska, atopična) i intrinzična (idiopatska, neatopična) astma. U patofiziologiji učestvuju brojne vrste ćelija imunog sistema, strukturne ćelije disajnog puta i medijatori upale koje te ćelije stvaraju. Dijagnoza astme temelji se na anamnezi, fizikalnom pregledu, a potvrđuje se testovima plućne funkcije. Farmakološka terapija uključuje liječenje akutnih egzacerbacija i kontrolu hroničnih simptoma. Prema trenutno prihvaćenim smjernicama, terapija astme je stepenasta te uključuje 5 koraka. Lijekovi se mogu podijeliti u tri velike kategorije. To su lijekovi za kontrolu bolesti, lijekovi za olakšavanje simptoma i dodatni lijekovi u terapiji astme. Većina lijekova za astmu se primjenjuje inhalatornim putem radi bržeg djelovanja i manjeg rizika nastanka sistemskih nuspojava. Inhalatorni kortikosteroidi su najvažnija temeljna terapija u svim dobnim skupinama jer su najučinkovitiji u liječenju trajne astme. Sistemski kortikosteroidi se najčešće primjenjuju u terapiji egzacerbacija. Agonisti  $\beta$ 2-adrenergičkih receptora dijele se na brzodjelujuće i dugodjelujuće. Salbutamol je glavni lijek za simptomatsku terapiju astme, ali prema najnovijim GINA smjernicama, monoterapija brzodjelujućim  $\beta$ 2-agonistima se više ne preporučuje. Dugodjelujući  $\beta$ 2-agonisti se uvijek primjenjuju u kombinaciji sa inhalatornim kortikosteroidima. Antagonisti muskarinskih receptora, modifikatori leukotriena, teofilin i kromolini se uglavnom ne primjenjuju kao samostalna, već kao dodatna terapija kada se uspješna kontrola bolesti ne može postići inhalatornim kortikosteroidima. Monoklonska antitijela koriste se za liječenje određenih fenotipova teške refraktorne astme koji ne odgovaraju na terapiju kortikosteroidima i drugim temeljnim lijekovima.

Ključne riječi: astma, upala, bronhoopstrukcija, kortikosteroidi

## Abstract

Asthma is a chronic disease of airways. It has very complex etiology and it is characterised by variable and occurring symptoms. Main characteristics of asthma are obstruction and inflammation of airways and bronchial hyperresponsiveness. Asthma is a great economic burden for the healthcare and world economy. Development of asthma and response of asthma to therapy is influenced by many environmental and genetic factors. Depending on the trigger asthma can be divided into extrinsic (allergic) and intrinsic (non-allergic). The pathophysiology of asthma involves inflammatory and structural cells of the airways and mediators these cells create. Diagnosis of asthma is based on patient anamnesis, physical examination and pulmonary function testing. Therapy of asthma includes treating chronic disease and acute exacerbations. Therapy of chronic asthma is stepwise and includes 5 steps. Drugs for treatment of asthma can be divided in three categories. Those are controller medications, reliver (rescue) medications, add-on therapies for patients with severe asthma. Drugs for asthma are usually inhaled because of faster onset of action and lower systemic adverse effects. Inhaled corticosteroids are main controller treatment in all age groups because they are most effective in treating chronic asthma. Systemic corticosteroids mostly used as acute asthma treatment.  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonists can be short-acting and long-acting. Salbutamol is main drug for symptomatic treatment of asthma, but for safety, GINA no longer recommends treatment with short-acting beta2-agonists (SABA). Long-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonists are always used as add-on treatment with inhaled corticosteroids. Muscarinic receptor antagonists, leukotriene modifiers, theophylline and chromones are rarely used as a singular therapy, they are mostly used as add-on therapy when disease can't be controlled with inhaled corticosteroids alone. Monoclonal antibodies are used for treatment of refractory phenotypes of asthma that can't be treated with corticosteroids and other add-on drugs.

Keywords: asthma, inflammation, bronchoobstruction, corticosteroids

## Sadržaj

|                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. UVOD .....</b>                                                   | <b>4</b>  |
| <b>1.1. Definicija astme .....</b>                                     | <b>4</b>  |
| <b>1.2. Epidemiologija astme .....</b>                                 | <b>4</b>  |
| <b>1.3. Etiologija astme .....</b>                                     | <b>6</b>  |
| <b>1.4. Patogeneza .....</b>                                           | <b>12</b> |
| <b>2. Dijagnoza astme .....</b>                                        | <b>20</b> |
| <b>2.1. Anamneza .....</b>                                             | <b>20</b> |
| <b>2.2. Fizikalni pregled .....</b>                                    | <b>21</b> |
| <b>2.3. Testovi funkcije pluća .....</b>                               | <b>22</b> |
| <b>2.4. Dopunske metode .....</b>                                      | <b>24</b> |
| <b>2.5. Diferencijalna dijagnoza .....</b>                             | <b>25</b> |
| <b>3. Procjena pacijenata sa astmom .....</b>                          | <b>26</b> |
| <b>3.1. Procjena kontrole i klasifikacija astme .....</b>              | <b>29</b> |
| <b>3.2. Unapređenje nekontrolisane astme .....</b>                     | <b>29</b> |
| <b>4. Farmakoterapija astme .....</b>                                  | <b>30</b> |
| <b>4.1. Farmakoterapija odraslih i adolescenata .....</b>              | <b>31</b> |
| <b>4.2. Farmakoterapija djece od 6-11 godina .....</b>                 | <b>43</b> |
| <b>4.3. Koraci u liječenju astme .....</b>                             | <b>46</b> |
| <b>4.4. Tretman akutnog blagog do umjerenog pogoršanja astme .....</b> | <b>54</b> |
| <b>4.5. Tretman akutnog teškog pogoršanja astme .....</b>              | <b>56</b> |
| <b>5. Zaključak .....</b>                                              | <b>60</b> |
| <b>6. Reference .....</b>                                              | <b>61</b> |

# **1. UVOD**

## **1.1. Definicija astme**

Astma je heterogena bolest, koju karakteriše zapaljenje disajnih puteva. Predstavljena je nizom respiratornih simptoma kao što su epizode zviždanja, gušenja, tjeskobe u grudima, kašlja, te ograničenim protokom vazduha, koji su varijabilni po toku i intenzitetu. Najznačajniji okidači za njihovu pojavu su alergeni, iritansi iz spoljašnje sredine, vježbanje, klimatske promjene, virusi i lijekovi.

Navedeni simptomi i ograničenje protoka mogu nestati spontano ili kao odgovor na datu terapiju i biti odsutni sedmicama ili čak mjesecima. S druge strane, brojni pacijenti imaju česte egzacerbacije i obično zahtijevaju doživotnu terapiju. Astma je povezana sa respiratornom preosjetljivošću i hroničnim zapaljenjem, koji uvijek perzistiraju u određenoj mjeri, bez obzira na pojavu simptoma i normalnu plućnu funkciju, ali se mogu normalizovati terapijom.

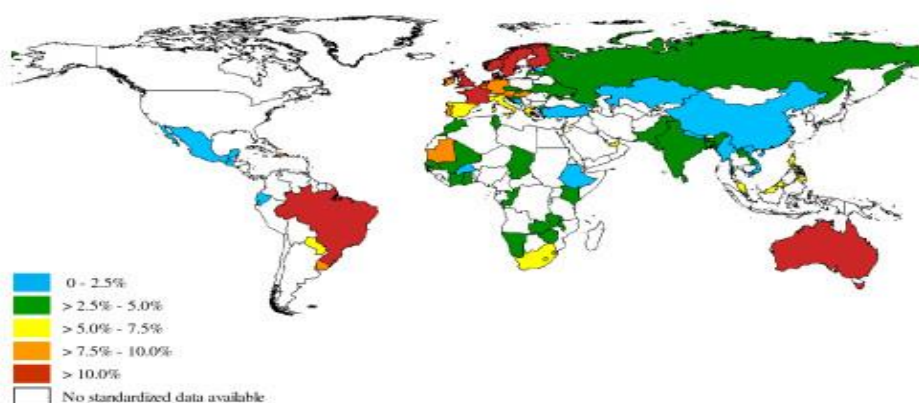
Ova definicija je donesena i bazirana na osnovu razmatranja tipičnih karakteristika astme prije primjene same terapije, a u poređenju sa drugim respiratornim stanjima i bolestima. (1)

## **1.2. Epidemiologija astme**

Astma je problem rasprostranjen širom svijeta, a procjenjuje se da od nje trenutno boluje oko tristo miliona ljudi (2). Na osnovu standardizovanih metoda za procjenu simptoma astme, čini se da globalna prevalencija varira od 1 do 22% stanovništva u različitim zemljama ( Slika 1.) (3). Nema dovoljno podataka da bi se utvrdili mogući uzroci varijacija prevalencije unutar i između populacija.

Postoje čvrsti dokazi da su se međunarodne razlike u prevalenciji simptoma astme kod dece smanjile tokom poslednjih decenija; rasprostranjenost simptoma se smanjuje u zapadnoj Evropi a povećava se u regionima u kojima je prevalencija ranije bila niska (4).

Rasprostranjenost simptoma astme u Africi, Latinskoj Americi, Istočnoj Evropi i Aziji i dalje raste. Studija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), *Global Burden of Disease Study* procijenila je da je tokom 2015. godine zbog astme izgubljeno 26,2 miliona godina prilagođenih invaliditetu, što predstavlja 1,1% ukupnog globalnog opterećenja bolesti (5). Procijenjuje se da astma uzrokuje 495.000 smrtnih slučajeva širom svijeta svake godine (6), sa jako različitim stopama smrtnosti, koje mogu odražavati razlike u upravljanju zdravstvenog sistema (7).



\*Prevalencija astme iz *World Asthma Survey, 2003-2005*.

Slika 1. Mapa prevalencije astme u odraslih

Socijalni i ekonomski faktori su sastavni dio razumijevanja astme i njene njege, sa stanovišta kako oboljelog pojedinca, tako i zdravstvenog radnika. Pored toga, važno je kvantifikovati socioekonomski teret bolesti jer donosi ključne informacije o efikasnoj raspodjeli zdravstvenih resursa. Pažnju treba obratiti kako na direktne medicinske troškove (zdravstvene usluge i terapiju), tako i na indirektno troškove (gubitak produktivnosti i preranu smrt) (8).

Loša kontrola astme povezana je sa većim medicinskim troškovima, smanjenom produktivnošću kao i smanjenim kvalitetom života (9).

### 1.3. Etiologija astme

Faktori koji utiču na rizik od razvoja astme uključuju faktore domaćina i okoline (Tabela 1) (10). Mehanizmi kojima ovi faktori utiču na razvoj i ekspresiju astme su složeni i interaktivni (11).

| FAKTORI DOMAĆINA                                                                           | FAKTORI OKOLINE                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Genetika</li></ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Alergeni</li></ul>                       |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Pol</li></ul>                                      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Infekcije (dominantno virusne)</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Prematuritet ili mala gestacijska težina</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Mikrobiom</li></ul>                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Pretilost</li></ul>                                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Izloženost duvanskom dimu</li></ul>      |
|                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"><li>• Aerozagađenje</li></ul>                  |
|                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ishrana</li></ul>                        |
|                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"><li>• Stres</li></ul>                          |

Tabela 1. Faktori rizika za nastanak astme

#### FAKTORI DOMAĆINA

##### 1. GENETIKA

Astma ima složenu nasljednu komponentu. Trenutni podaci pokazuju da više patogena može biti uključeno u patogenezu astme (12), i različiti geni mogu biti uključeni u različite etničke grupe (13). Potraga za genima povezanim sa razvojem astme prethodno se fokusirala na četiri glavna područja: proizvodnju alergena-specifičnog antitijela imunoglobulina E (IgE) (atopija); ekspresiju hiperreaktivnosti disajnih puteva; stvaranje upalnih medijatora kao što su citokini, hemokini i faktori rasta; i određivanje odnosa između T pomoćnih limfocita Th1 i Th2 imunski posredovanog odgovora (14). Porodične studije i razne analize slučaja identifikovale su brojne hromozomske regije koje su povezane sa podložnošću astmi. Na primer, tendencija stvaranja povišenog nivoa ukupnog IgE u serumu se nasleđuje sa hiperreaktivnošću disajnih puteva, a gen (ili geni) koji upravljaju hiperreaktivnošću disajnih puteva nalazi se u blizini glavnog lokusa koji reguliše nivo IgE u serumu na hromozomu 5q (15).

U posljednjih 10-15 godina genetika astme se bazira na studijama cjelokupne povezanosti genoma, *Genome-wide association studies (GWAS)* i metaanalizama ovih studija. Metaanaliza istraživanja vezanih za genom IgE identifikovala je varijantu blizu HLA-DQB1 kao prediktora ukupnog nivoa IgE u serumu u više rasa i etničkih grupa (16). U najnovijoj, velikoj metaanalizi genoma koju je izveo *Transatlantic Asthma Genetics Consortium (TAGC)* (17), potvrđeno je devet poznatih lokusa astme i otkriveno je još pet novih. Čini se da nekoliko gena osjetljivosti na astmu kodira proteine koji su odgovorni za epitelna oštećenja (npr. IL-33, TSLP), citokini tipa 2 (npr. IL-5, IL-13) ili faktori transkripcije (tj. GATA3 i RORa) limfocita tipa 2 (ili T pomagač 2 CD4 + limfociti ili urođene limfoidne ćelije tipa 2 [ILC2]). Do danas se većina genetičkih ispitivanja astme fokusirala na blagu do umjerenu bolest. Istraživanja su potvrdila važnost istih gena opisanih kod blaže forme bolesti, ali pokazala dodatnu povezanost sa MUC5AC genom u proizvodnju mucina kod težih formi oboljenja (18).

Pored gena koji određuju predispoziciju za pojavu astme postoje i geni koji su povezani sa odgovorom na liječenje. Na primer, varijacije gena koji kodiraju beta2-adrenoreceptor povezani su sa različitim odgovorom nekih pacijenata na kratkodjelujući beta2-agoniste (19). Tu su i geni koji modifikuju reakciju na kortikosteroide (20) i antagoniste receptora leukotriena (21). Sasvim sigurno genetski markeri postaju sve važniji, ne samo kao faktori rizika u patogenezi astme, već i kao odrednice reaktivnosti i odgovora na liječenje.

## 2. POL

U djetinjstvu je muški pol faktor rizika za astmu. Prije 14.godine, prevalencija astme je gotovo dvostruko veća kod dječaka nego kod djevojčica (22). Kako djeca postaju starija, razlika u prevalenciji među polovima se smanjuje, a u odrasloj dobi prevalencija astme je veća kod žena nego u muškaraca. Razlozi ove razlike vezane za pol nisu jasne, (23) jedino potencijalno objašnjenje je razlika u veličini pluća i disajnih puteva, koje su kod muškaraca manje nego kod žena u dojenačkoj dobi (24) ali veće kod žena u odrasloj dobi (25).

### 3. PREMATURITRET

Karakteristike ranog rasta i razvoja mogu trajno uticati na rad pluća i na taj način doprinijeti riziku od opstruktivnih respiratornih bolesti u kasnijem životnom dobu. Sistematske kohortne studije pokazale su da prijevremeno rođena djeca sa relativno niskom težinom, imala najmanji omjer FEV1 i FEV1 / FVC. Prijevremeni porođaj, mala težina i veće dobijanje na istoj bili su povezani sa povećanim rizikom od dječije astme (26).

### 4. PRETILOST

Prevalencija i incidencija astme povećani su kod pretilih osoba ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), posebno kod žena sa abdominalnom gojaznošću (27, 28). Nije poznat tačan uzrok i mehanizam nastanka, ali se smatra da potencijalni faktori koji doprinose većoj predispoziciji uključuju promjene u funkciji disajnih puteva usljed dejstva gojaznosti na mehaniku pluća; razvoj pro-upalnog stanja u gojaznosti; i povećana prevalencija komorbiditeta, genetskih, razvojnih, hormonalnih ili neurogenih uticaja (29).

### 5. DEPRESIJA

Iako je depresija uobičajen komorbiditet astme, vremenski odnos između ova dva stanja nije u potpunosti jasan. Sistematski pregledi i meta-analize šest prospektivnih studija sa praćenjem od 8-20 godina otkrili su da je depresija povezana sa 43% povećanim rizikom od razvoja astme. S druge strane, dvije studije koje su ispitivale odnos astme i rizika od naknadne depresije nisu našle značajnu povezanost, ali to je možda posljedica nedovoljno dostupnih studija (30).

## FAKTORI OKOLINE

### 1. ALERGENI

Iako su unutrašnji i vanjski inhalatorni alergeni dobro poznati okidači pogoršanja astme kod ljudi sa utvrđenom astmom, njihova specifična uloga u početnom razvoju još uvek nije u potpunosti razjašnjena. Na primjer dok neki podaci sugerišu da je izloženost alergenima iz grinja kućne prašine možda uzročni faktor u razvoju astme (31), druge studije dovode u pitanje ovu interpretaciju (32, 33). Zanimljiv podatak je infestacija žoharom kao važan uzrok alergijske senzibilizacije, posebno u gradskim domovima (34).

### 2. PROFESIONALNA IZLOŽENOST

Profesionalna astma je astma izazvana izlaganjem uzročniku koji se susreće u radnom okruženju (35). Astma je najčešći profesionalni respiratorni poremećaj u industrijalizovanim zemljama, a procjenjuje se da profesionalni agensi izazivaju oko 15% slučajeva astme kod odraslih (36). Preko 300 supstanci je povezano sa profesionalnom astmom, uključujući male reaktivne molekule poput izocijanata; iritanse koji mogu izazvati promjenu reakcije disajnih puteva; imunogene poput platinskih soli; i složene biljne i životinjske biološke proizvode koji podstiču proizvodnju IgE (npr. brašno, laboratorijski glodavci, drvena prašina). Zanimanja povezana sa visokim rizikom od profesionalne astme uključuju pekare, frizere, poljoprivrednike, laboratorijske tehničare, slikare, te radnike u proizvodnji plastike (37). Većina profesionalnih astmi imunološki je posredovana i ima period latencije od par mjeseci do nekoliko godina (38). Najvažnija metoda prevencije profesionalne astme je eliminacija ili smanjenje izloženosti profesionalnim senzibilizatorima. Međutim, jednom prisutna kod većine bolesnika perzistira i nakon uklanjanja uzročnika (39).

### 3. AEROZAGAĐENJE

Prenatalna izloženost SO<sub>2</sub> (sumpor dioksidu), NO<sub>2</sub> (azot dioksidu) i PM<sub>10</sub> (suspendovanim česticama) povezana je sa povećanim rizikom od astme u djetinjstvu (40), ali teško je razdvojiti pre i postnatalnu izloženost.

### 4. INFEKCIJE

Infekcija brojnim virusima tokom dojenja je povezana sa pojavom astmatičnog fenotipa. Respiratorni sincicijalni virus (RSV), humani rinovirus (HRV) i parainfluenza virus proizvode obrasce simptoma, uključujući bronhiolitis koji paralelno prati mnoge karakteristike dječije astme (41, 42). Nekoliko dugoročnih prospektivnih studija djece primljene u bolnicu sa dokumentovanom RSV infekcijom je pokazalo da će oko 40% razviti astmu u kasnijem djetinjstvu ili bar izolovani *wheezing* (43, 44). S druge strane, čini se da neke respiratorne infekcije u ranom životu, uključujući ospice, a ponekad čak i RSV, štite od razvoja astme (45).

### 5. DUVANSKI DIM

Izloženost duvanskom dimu, prenatalno ili posle rođenja (46) je povezana sa štetnim efektima, uključujući veći rizik od razvoja simptoma nalik astmi u ranom djetinjstvu. Kod osoba sa utvrđenom astmom, pušenje duvana povezano je sa ubrzanim padom funkcije pluća (47), smanjenim odgovorom na terapiju inhalacionim i sistemskim kortikosteroidima (48,49, 50), kao i lošijom kontrolom same bolesti (51). U studiji pacijenata sa astmom praćenom čestim egzacerbacijama kod bivših ili trenutnih pušača, nađen je povećan broj neutrofila u krvi, dok su kod nepušača učestale egzacerbacije bile praćene eozinofilijom (52).

## 6. ISHRANA

Već neko vrijeme, ishrana majke tokom trudnoće bila je žarište zabrinutosti koje se odnosi na razvoj alergije i astme kod djeteta. Nedavne kohortne prenatalne studije došle su do zaključka da je unos obično alergene hrane (kikiriki i mlijeko) kod majki bio povezan sa smanjenom incidencijom alergije i astme kod potomstva (53). Slični podaci prikazani su u velikoj danskoj nacionalnoj kohortnoj studiji, koja pokazuje povezanost između konzumiranja kikirikija, orašastih plodova i ribe tokom trudnoće i smanjenog rizika od razvoja astme kod potomstva (54, 55). Uloga postnatalne ishrane, posebno dojenja detaljno je proučavana i uopšteno podaci otkrivaju da su odojčad hranjena formulama kravljeg mlijeka ili sojinih proteina imala veću učestalost bolesti disanja u ranom djetinjstvu u poređenju s djecom hranjenom majčinim mlijekom (56). Neki podaci takođe ukazuju na to da određene karakteristike zapadne ishrane, poput povećane upotrebe prerađene hrane i smanjenog broja antioksidanasa (u obliku voća i povrća), povećane omega-6 polinezasićene masne kiseline (nalaze se u margarinu i biljnom ulju) i smanjen unosi omega-3 polinezasićene masne kiseline (nalaze se u ribi) povezani sa nedavnim porastom astme i atopijske bolesti (57).

## 7. VITAMIN D

Posljednjih godina postoji veliko interesovanje za ulogu unosa vitamina D tokom trudnoće. Sistematski pregled kohortnih, kontrolnih slučajeva i presječnih studija zaključio je da je unos vitamina D i vitamina E kod majke povezan sa manjim rizikom od respiratornih oboljenja kod djece (58). Međutim ovo nije potvrđeno u randomizovanim kontrolisanim ispitivanjima dodavanja vitamina D tokom trudnoće, mada značajni efekti nisu u potpunosti isključeni (59, 60).

## 8. PARACETAMOL

Nekoliko epidemioloških studija pokazalo je vezu između učestalosti upotrebe paracetamola kod djece ili u trudnoći i dijagnoze astme kod dece (61). Tumačenje je dodatno zakomplikovano činjenicom da se u djetinjstvu paracetamol često daje za virusne respiratorne infekcije, koje same mogu ili doprinijeti razvoju astme ili biti njena rana manifestacija. U prospektivnoj kohortnoj studiji, upotreba paracetamola nije bila povezana sa dijagnozom astme nakon izlaganja respiratornim infekcijama, ili kada se paracetamol koristio samo za ne-respiratorne indikacije (62).

### 1.4. Patogeneza

Astma je inflamatorni poremećaj disajnih puteva, koji uključuje više upalnih ćelija i posrednika koji doprinose karakterističnim kliničkim i patofiziološkim promjenama (63). Osnovni mehanizmi koji pokreću kliničke fenotipe i odgovor na terapiju su nedovoljno proučeni te postoji jasna potreba za nastavkom istraživanja uzroka astme da bi se mogla razviti ciljana dijagnostika i terapija (64).

Klinički spektar astme je veoma promjenljiv i pokazuje različite ćelijske uzorke sputuma. Na osnovu broja neutrofila i eozinofila u ispljuvaku mogu se razlikovati četiri inflamatorna fenotipa: ***eozinofilna astma, neutrofilna astma, mješovita granulocitna astma i pauci-granulocitna astma***. Međutim, čak i kod pacijenata sa pauci-granulocitnom astmom, broj eozinofila u ispljuvaku je i dalje značajno povećan u poređenju sa zdravim ispitanicima (65). Prevalencija onih sa eozinofilnom ili mješovitom granulocitnom iznosi oko 50-70%, iako postoji varijabilnost između pacijenata. Upala pogađa sve disajne puteve, uključujući gornji respiratorni trakt i nos kod većine pacijenata, ali njegovi fiziološki efekti su najizraženiji u srednjim bronhijama.

## 1. ZAPALJENJE DISAJNIH PUTEVA

| TIP ČELIJE               | DEJSTVO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mastociti</b>         | Oslobađaju bronhokonstriktorne medijatore histamin, leukotrijene i prostaglandin D <sub>2</sub> kada se aktiviraju (67). Mastociti mukoznih ćelija aktiviraju se alergenima i imunoglobulinom E (IgE) preko visoko-afinitetnih IgE receptora, kao i nealergijskim mehanizmima, uključujući urođene imunološke mehanizme, neuronske veze i osmotske podražaje (68).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Eozinofili</b>        | Obično prisutni u povećanom broju, eozinofili oslobađaju osnovne proteine koji mogu oštetiti epitelne ćelije disajnih puteva. Oni također proizvode leukotrijene i faktore rasta (69). U rijetkim slučajevima teške steroidno-rezistentne astme sa eozinofilijom (u sputumu ili krvi), anti-IL5 ili anti-IL5 receptorska antitijela mogu redukovati egzacerbacije (70, 71, 72, 73).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Limfociti</b>         | Prisutni u povećanom broju u astmatičnim disajnim putevima; T-helper 2 CD4 + limfociti oslobađaju specifične citokine, uključujući interkeukine (IL) 4, 5, 9 i 13, koji omogućavaju eozinofilnu upalu, prekomjernu proizvodnju sluzi i proizvodnju IgE pomoću B limfocita (74). Porast aktivnosti Th2 ćelija može dijelom biti posljedica redukcije regulatornih T ćelija koje normalno inhibišu Th2 ćelije. Kod teške eozinofilne astme također dolazi do povećanja urođenih limfoidnih ćelija tipa 2 (ILC2) (75), dok Th1 i Th17 ćelije mogu biti uključene u neutrofilnu i mešovitu granulocitnu (tešku) astmu.                                                                                                         |
| <b>Dendritske ćelije</b> | Predstavljaju antigen-prezentujuće ćelije koje prepoznaju alergene sa površine disajnih puteva i migriraju u regionalne limfne čvorove gdje djeluju sa naivnim CD4 + T ćelijama. U zdravih ispitanika, ova dendritska ćelija (DC) - T ćelijska interakcija će indukovati regulatorne T ćelije (Treg ćelije) koje proizvode imunomodulatorne citokine kao što su IL10 i Transformišući faktor rasta beta (TGFβ), dok kod astmatičnih pojedinaca interakcija ćelija DC-T će vremenski stimulirati. Proizvodnja citokina tipa 2 pomoću T-helper 2 (Th2) ćelija (76, 77). Nakon sekundarne izloženosti alergenu kod senzibilisanih osoba, dendritske ćelije mogu aktivirati memorijske Th2 ćelije na sluznici disajnih puteva. |

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Makrofagi</b>  | Prisutni u povećanom broju, makrofagi se mogu aktivirati alergenima preko IgE receptora niskog afiniteta da bi se oslobodili upalni posrednici i citokini koji pojačavaju upalni odgovor, naročito kod teške astme (78).                                                                      |
| <b>Neutrofili</b> | Ove ćelije se povećavaju u disajnim putevima i sputumu nekih pacijenata sa teškom astmom i kod astmatičnih pušača. Patofiziološka uloga ovih ćelija je neizvjesna i njihovo povećanje može biti izazvano mikrobnom infekcijom disajnih puteva ili čak usljed terapije kortikosteroidima (79). |

Tabela 2. Inflamatorne ćelije i njihova uloga u astmatičnim disajnim putevima

Karakteristični obrazac upale koji se nalazi kod drugih alergijskih bolesti vidi se i kod alergijske astme (80), sa aktiviranim mastocitima, povećanim brojem aktiviranih eozinofila i povećanim brojem receptora T-ćelija, T-ćelija prirodnih ubica i T-helper 2 limfociti (Th2), koji oslobađaju posrednike koji doprinose simptomima (Tabela 2). Međutim, astma se može javiti i u odsustvu alergije posebno kod pacijenata sa tzv. kasnom astmom (engl.*adult-onset asthma*).

Strukturne ćelije disajnih puteva takođe proizvode upalne posrednike i doprinose produžavanju upale na različite načine, kao što je naznačeno u Tabeli 3.

| TIP ĆELIJE                   | DEJSTVO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Epitelne ćelije</b>       | Ove ćelije proizvode više upalnih proteina i oslobađaju signale opasnosti, citokini, hemokine i lipidne posrednike kao odgovor na fizičku iritaciju (81). Virusi i zagađivači vazduha takođe deluju sa epitelnim ćelijama                                                                                                                                                  |
| <b>Glatke mišićne ćelije</b> | Dolazi do porasta njihovog broja (hiperplazija), dijelom zahvaljujući proliferaciji i hemotaksi progenitora (fibrocita i miofibroblasta) i veličine (hipertrofija) (82, 83). Pored efekata na kalibar disajnih puteva kroz bronhijalnu dilataciju i konstrikciju disajnih puteva, glatki mišići takođe proizvode i upalne proteine, slične onima kod epitelne ćelije (84). |
| <b>Endotelne ćelije</b>      | Endotelne ćelije imaju ulogu u hemotaksi upalnih ćelija iz cirkulacije u disajne puteve; dolazi i do pojačane vaskularizacije (85).                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fibroblasti</b><br><b>Miofibroblasti</b> | Ove ćelije proizvode komponente vezivnog tkiva, poput kolagena i proteoglikana koji učestvuju u remodelovanju disajnih puteva i povezane su sa hipertrofijom glatkih mišića.                                                                                                                                                                                     |
| <b>Nervi</b>                                | Holinergički nervi se mogu aktivirati refleksnim okidačima u disajnim putevima i uzrokovati bronhokonstrikciju i izlučivanje sluzi.<br><br>Senzorni nervi koji mogu biti nadraženi inflamatornim stimulansima, uključujući neurotrofine, izazivajući refleksne promjene i simptome kao što su kašalj i stezanje u grudima, a mogu otpuštati upalne neuropeptide. |

Tabela 3. Strukturne ćelije i njihova uloga u astmatičnim disajnim putevima

Poznato je preko stotinu različitih medijatora koji su povezani sa astmom i kompleksnim inflamatornim odgovorom u disajnim putevima. U Tabeli 4 biće opisani samo neki od najvažnijih.

| MEDIJATORI          | DEJSTVO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hemokini</b>     | Važan u hemotaksi upalnih ćelija u disajne puteve; najčešća ekspresija je na nivou epitelne ćelije (86). CCL11 (eotaksin) je relativno selektivan za eozinofile, dok CCL17 i CCL2 privlače Th2 ćelije.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Leukotrijeni</b> | Moćni bronhokonstriktori i pro-upalni posrednici uglavnom izvedeni iz mastocita i eozinofila. Oni su jedini posrednici koji su, kada se inhibišu, povezani sa poboljšanjem funkcije pluća i simptomima astme (87).                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Citokini</b>     | Prouzrokuju upalni odgovor u astmi i određuju stepen njegovog intenziteta (88). Neki od najvažnijih predstavnika su: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-1-beta i TNF-a, koji pojačavaju upalni odgovor;</li> <li>• GM-CSF, koji produžava opstanak eozinofila u disajnim putevima;</li> <li>• citokini koji su izvedeni iz Th2, uključuju: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ IL-5, koji je potreban za diferencijaciju eozinofila i njihovo</li> </ul> </li> </ul> |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | preživljavanje;<br>✓ IL-4, omogućava diferencijaciju Th2 ćelija i ekspresiju IgE pomoću B limfocita;<br>✓ IL-13, neophodan za ekspresiju IgE, podstiče proizvodnju sluzi u peharastim ćelijama i indukuje enzim iNOS (inducibilna azot-oksida sintetaza) u epitelnim ćelijama disajnih puteva, što dovodi do povećanja nivoa FeNO (frakcija izdisajnog azotnog oksida [NO]). |
| <b>Histamin</b>         | Oslobođen iz mastocita, histamin doprinosi bronhokonstrikciji i upalnom odgovoru. Međutim, antihistaminici imaju malu ulogu u liječenju astme zbog ograničene efikasnosti, nuspojava i očiglednog razvoja tolerancije(89).                                                                                                                                                   |
| <b>Azotni oksid</b>     | Moćan vazodilatator proizveden pod dejstvom inducibilne azotne oksid sintaze (iNOS) u epitelnim ćelijama disajnih puteva (90).                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Prostaglandin D2</b> | Bronhokonstriktor koji potiče pretežno iz mastocita. Uključen u hemotaksu Th2 ćelija u disajne puteve.                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Tabela 4. Ključni medijatori u patogenezi astme

## 2. STRUKTURNE PROMJENE U DISAJNIM PUTEVIMA

Pored upalnog odgovora, karakteristične strukturne promjene, često opisane kao „remodelovanje disajnih puteva“, nalaze se u pacijenata sa astmom (Tabela 5). Neke od ovih promjena povezane su sa težinom bolesti i mogu rezultirati relativno ireverzibilnim sužavanjem disajnih puteva (91, 92). Nastaju kao odgovor na hroničnu upalu ili nezavisno o njoj (93, 94).

| TKIVO                      | STRUKTURNA PROMJENA                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Subepitelna fibroza</b> | Taloženje kolagenih vlakana i proteoglikana ispod bazne membrane se vidi kod većine astmatičnih pacijenata, čak i prije pojave simptoma, ali postoji veliko preklapanje sa normalnim. Fibroza se tokom vremena takođe javlja i u ostalim slojevima zida (95). |

|                                   |                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zadebljanje glatkih mišića</b> | Posljedica je hiperplazije i hipertrofije, što doprinosi povećanoj debljini zida disajnih puteva (96). Ovaj proces je povezan sa težinom bolesti i stepenom oštećenja funkcije pluća.                |
| <b>Pojačana vaskularizacija</b>   | Nastaje pod uticajem faktora rasta, kao što su vaskularni endotelni faktor rasta, YKL-40 (hitinaza enzim) i faktor tkiva, doprinoseći povećanju debljine zida (97) i sužavanju njegovog lumena (98). |
| <b>Hipersekrecija mukusa</b>      | Rezultat povećanog broja peharastih ćelija u epitelu disajnih puteva i povećane veličine subkomkoznih žlijezda (99) i korelira sa intenzitetom upale (100).                                          |

Tabela 5. Strukturne promjene u disajnim putevima

### 3. PATOFIZIOLOGIJA

#### ➤ *Sužavanje disajnih puteva*

Nastaje kao poslednja etapa opisanih patofizioloških promjena, dovodeći do pojave simptoma i podsticaja za dalje remodeliranje (101). Neki od najznačajnijih faktora za pomenuti proces su:

-*Kontrakcija glatkih mišića disajnih puteva*, ovo se javlja u odgovoru na više bronhokonstriktorskih medijatora i neurotransmitera i jedan je od dominantnih mehanizama sužavanja disajnih puteva.

-*Edem disajnih puteva*, nastaje usljed pojačane vaskularne permeabilnosti, a u odgovoru na brojne medijatore. Posebno značajan u akutnim stanjima.

-*Zadebljanje disajnih puteva*, ovo je rezultat strukturnih promjena, često označenih kao “remodelovanje”. Pomenuta promjena nije u potpunosti reverzibilna.

-*Hipersekrecija sluzi*, produkt povećanog lučenja sluzi i upalnih eksudata, hipersekrecija sluzi može dovesti do luminalne okluzije („čepovi sluzi“). Charcot-Leiden kristali (CLC) (102) nastaju iz proteina eozinofila, galektin-10 i mogu doprinijeti pucanju sluzi u (teškoj) eozinofilnoj astmi.

### ➤ ***Hiperreaktivnost disajnih puteva***

Hiperreaktivnost disajnih puteva, karakteristična funkcionalna abnormalnost astme, rezultira sužavanjem disajnih puteva kod pacijenta sa astmom kao odgovor na stimulus koji bi bio neškodljiv kod zdrave osobe. Mehanizmi hiperreaktivnosti nisu u potpunosti razjašnjeni, ali uključuju sledeće:

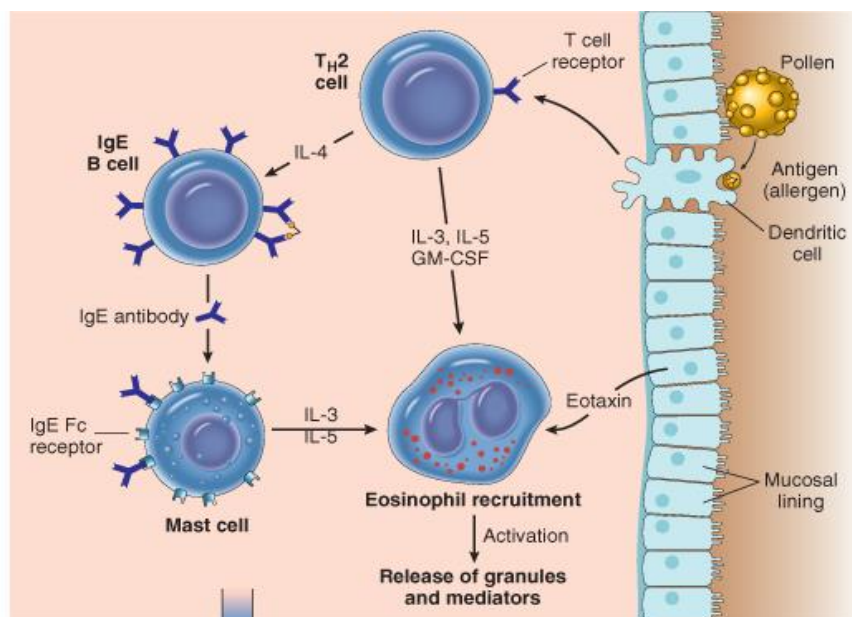
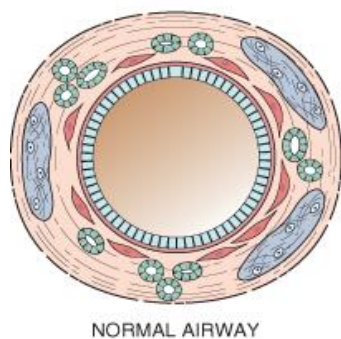
*-Prekomjerna kontrakcija glatkih mišića disajnih puteva*, ovo može biti rezultat povećane zapremine i/ili kontraktilnosti ćelija glatkih mišića (103, 104), pojačanih prisustvom inflamatornih ćelija, posebno mastocita (105, 106).

*-Disfunkcionalna kontrakcija disajnih puteva*, rezultat zapaljenskih promjena što može dovesti do prekomjernog sužavanja i gubitka maksimalnog platoa kontrakcije koji se nalazi u normalnim disajnim putevima kada se udahnu bronhokonstriktivne supstance.

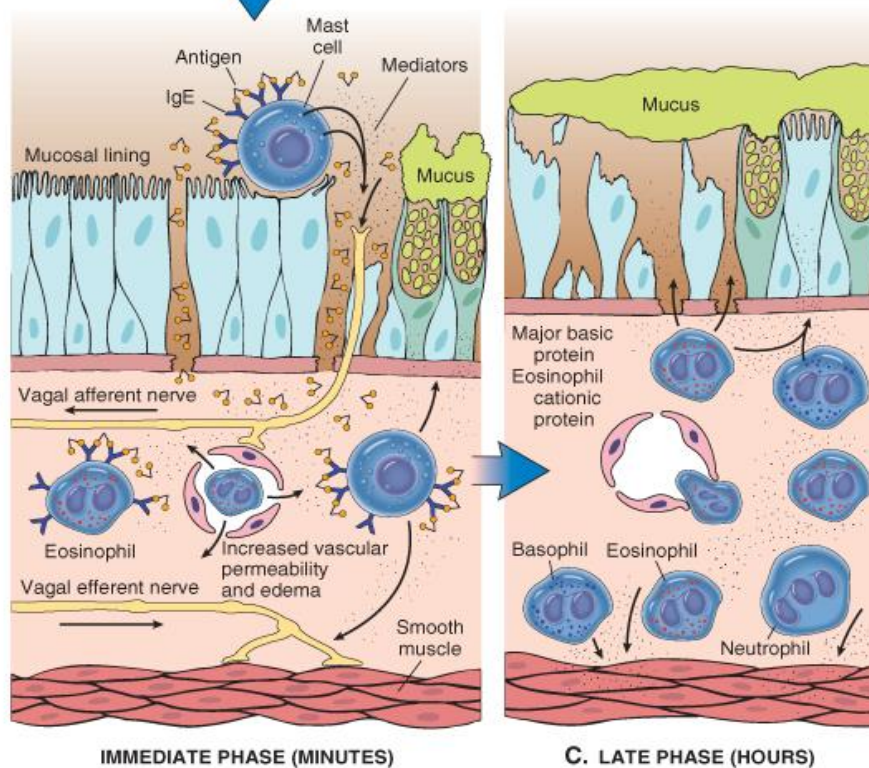
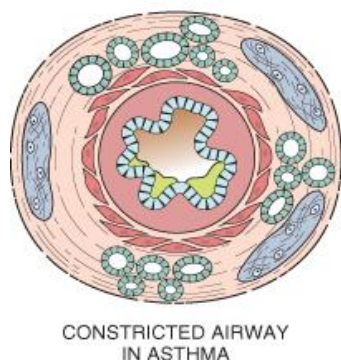
*-Zadebljanje zidadisajnih puteva*, edemi i strukturne promjene pojačavaju sužavanje disajnih puteva usljed kontrakcije iz geometrijskih razloga (107).

*.-Senzorni nervi*, aktiviraju se upalom, što dovodi do prekomjerne bronhokonstrikcije (108).

## A. SENSITIZATION TO ALLERGEN



## B. ALLERGEN-TRIGGERED ASTHMA



© Elsevier 2005

Slika 2. Model alergijske astme

## 2. Dijagnoza astme

Pravilno i pravovremeno postavljanje dijagnoze astme je od izuzetnog značaja da bi se izbjeglo nepotrebno ili prekomjerno liječenje, kao i propuštanje drugih dijagnoza od značaja. Kod odraslih sa dijagnozom astme u posljednjih 5 godina, nakon ponovljenog testiranja u toku 12 mjeseci i postupnog prekidanja terapije, dijagnoza nije bila potvrđena. Takođe, vjerovatnoća potvrđne dijagnoze je bila manja u pacijenata koji nisu imali testiranje plućne funkcije u inicijalnoj dijagnostici. Neki od njih (2%) su imali ozbiljne kardiorespiratorne smetnje koje su bile pogrešno protumačene kao astma.(109) Stoga, kad god je moguće dijagnoza treba da je postavljena i potvrđena prije primjene inhalatornih kortikosteroida.

### 2.1. Anamneza

S obzirom na to da astma ima karakteristične kliničke simptome, veliki broj autora smatra da je uzimanje anamneze jedan od najvažnijih dijelova kliničkog ispitivanja. Važna pitanja koja treba postaviti pacijentu, kada se sumnja na postojanje astme su sljedeća:

- da li su simptomi promjenjivi iz dana u dan,
- da li su simptomi obično teži noću,
- da li se simptomi izazivaju ili pogoršavaju nakon fizičke aktivnosti ili izlaganja hladnom vazduhu,
- da li postoje identifikovani okidači,
- da li postoji doba godine kada su simptomi izraženiji,
- da li se simptomi pogoršavaju običnom prehladom,
- da li postoji porodična anamneza astme. (110)

Sljedeće karakteristike su tipične i ako postoje povećavaju vjerovatnoću da pacijent ima astmu (111). Podrazumijevaju *kašalj, gušenje, stezanje u grudima, sviranje ili zviždanje u grudima*.

- Pacijenti (posebno odrasli) imaju više od jedne vrste pomenutih simptoma;
- Simptomi se pogoršavaju noću ili rano ujutro;

- Simptomi se razlikuju vremenom i intenzitetom;
- Simptomi su podstaknuti virusnim infekcijama (prehladom), vježbanjem, izlaganjem alergenima, promjenama vremena, različitim iritansima.

Karakteristike koje smanjuju vjerovatnoću da su respiratorni simptomi posljedica astme:

- izolovani kašalj bez drugih respiratornih simptoma,
- hronična proizvodnja sputuma,
- kratkoća daha koja je povezana sa vrtoglavicom, nesvjesticom ili parestezijama,
- bol u grudima,
- dispneja izazvana vježbanjem uz bučnu inspiraciju.

Takođe, neophodno je obratiti pažnju i na porodičnu anamnezu. Početak respiratornih simptoma u djetinjstvu, istorija alergijskog rinitisa ili ekcema, ili porodična istorija astme ili alergije, povećava vjerovatnoću da su respiratorni simptomi posljedica astme. Međutim, ove karakteristike nisu specifične za astmu i ne vide se u svim fenotipovima. Pacijente sa alergijskim rinitisom ili atopijskim dermatitisom trebalo bi posebno pitati o respiratornim simptomima.

## **2.2. Fizikalni pregled**

Fizikalni pregled kod osoba koje imaju astmu često je normalan. Najčešća abnormalnost su ekspiratorni zvižduci (wheezing) prilikom auskultacije, ali ovo može biti odsutno ili se čuje samo pri forsiranom ekspirijumu. Zviždanje može da izostane i tokom teških pogoršanja astme, usljed ozbiljno smanjenog protoka vazduha (tzv. "tiha pluća"), ali u takvim trenucima obično su prisutni i drugi fizički znaci respiratornog zatajenja. Ne treba zaboraviti da zviždanje takođe prati opstrukciju grkljana, hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP), respiratorne infekcije, traheomalaciju, inhalaciju stranog tijela, te ih je uvijek neophodno razmotriti diferencijalno dijagnostički. Pukotine (krepitacije) i inspiratorno zviždanje nisu odlike astme. Pregled nosa može otkriti znakove alergijskog rinitisa ili polipoze nosa.

## 2.3. Testovi funkcije pluća

### Spirometrija

Spirometrija je preporučena metoda mjerenja ograničenja i reverzibilnosti (bronhodilatatornog odgovora) (112) protoka vazduha, da bi se postavila dijagnoza astme. Mjerenja FEV1 i FVC vrše se tokom forsiranog ekspiratornog manevra koristeći spirometar. Objavljene su preporuke za standardizaciju spirometrije (113). Step en reverzibilnosti u FEV1, koji prelazi varijaciju zdrave populacije i u skladu je sa dijagnozom astme kod pacijenata sa tipičnim simptomima, opšte je prihvaćen kao 12% i 200 ml od vrijednosti pre-bronhodilatatora (114). Međutim, većina pacijenata sa astmom, posebno oni koji su već na dugotrajnoj terapiji, neće pokazati reverzibilnost pri svakoj procjeni, pa test zato nema osjetljivost (115). Savjetuje se ponovljeno testiranje u različitim posjetama ili nakon pauze od bronhodilatatora. Preporuke za isključivanje bronhodilatatornih lijekova uključuju 4 sata za SABA, 12 sati za dvodnevnu LABA ili ICS-LABA, i 24 sata za jednodnevnu LABA ili ICS-LABA (116).

### Mjerenje vršnog ekspirijumskog protoka (PEF)

PEF mjerenja se rade korišćenjem vršnog mjerača protoka i mogu biti važna pomoć u dijagnostici i praćenju astme. Pošto se vrijednosti za PEF dobijene sa različitih mjerača protoka razlikuju i raspon predviđenih vrijednosti je širok, PEF mjerenja treba upoređivati sa prethodnim najboljim („ličnim najboljim“) mjerenjem pacijenta (117) koristeći isti mjerac vršnog protoka. Najbolje lično mjerenje obično se dobija dok su pacijenti asimptomatski ili tokom potpunog liječenja, a služi kao referentna vrijednost za praćenje efekata promjena u liječenju. Najčešće se PEF mjeri prvo ujutro prije tretmana kada su vrijednosti često blizu najnižih, a zatim popodne ili uveče kada su vrijednosti obično veće. U svakoj prilici treba zabilježiti najviše od tri izmjerena PEF-a. Korišteni su različiti proračuni varijabilnosti PEF-a, uključujući sljedeće (118):

- Za dnevnu varijabilnost gornja granica normale s mjerenjima PEF-a dva puta dnevno je 8% kod odraslih, 9,3% u adolescenata i 12,3% u zdrave djece. Dnevna varijabilnost se izračunava na sljedeći način: za svaki dan izračunajte dnevnu promjenljivost kao [najviši minus najniži dnevni

PEF], podeljeno sa sredinom ove dvije vrijednosti; zatim prosječni rezultati ove dnevne varijabilnosti tokom jedne nedjelje (119).

- Minimalni jutarnji pre-bronhodilatatorni PEF tokom 1 nedjelje, izražen kao procenat pacijentovih najboljih rezultata (Min%Max) je jednostavan indeks za kliničku praksu (120).

Poboljšanje PEF-a od 20% ili više poslije inhalacije bronhodilatatora ili dnevna varijabilnost PEF-a veća od 20% ukazuje na astmu.

#### Mjerenje reaktivnosti disajnih puteva

Za pacijente koji imaju simptome koji su u skladu sa astmom, ali normalnom funkcijom pluća, mjerenje reaktivnosti disajnih puteva na direktne (npr. inhalacija metaholina ili histamina) ili indirektne stimulanse (npr. inhalacijamanitola ili vježbanje) može pomoći u postavljanju dijagnoze astme (121). Rezultati testa se obično izražavaju kao provokativna koncentracija (ili doza) agonista što izaziva određeni pad (često 15% ili 20%) u FEV1. Nedavne smjernice o bronhokonstrikciji izazvanoj vježbanjem preporučuju pad FEV1 od 10% kao kriterijum za pozitivan test; autori su takođe primjetili da bi kriterijum od 15% pružio veću specifičnost (122). Ovi testovi pokazuju senzitivnost, ali imaju ograničenu specifičnost; hiperreaktivnost disajnih puteva opisana je kod pacijenata sa alergijskim rinitisom, kao i kod onih sa ograničenim protokom vazduha izazvanim uslovima drugačijim od astme, kao što su cistična fibroza, bronhiektazije i hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) (123). Dakle, negativan test može biti koristan za isključivanje dijagnoze astme u pacijenata koji ne uzimaju inhalatorne kortikosteroide, ali pozitivan ne znači uvijek i potvrdnu dijagnozu astme (124).

## 2.4. Dopunske metode

### Analiza sputuma

Upala disajnih puteva može se procijeniti ispitivanjem spontano proizvedenog ili hipertoničnim fiziološkim rastvorom indukovano sputuma na eozinofilnu ili neutrofilnu upalu (125, 126). Analiza sputuma ne pomaže u dijagnozi astme, jer se eozinofilija sputuma može naći i kod eozinofilnog bronhitisa, HOBP-a, hipereozinofilnog sindroma, astma također može imati neutrofilni ili mješoviti upalni obrazac (127,128). Značaj ove metode ogleda se u praćenju “budućeg rizika”, naime, utvrđeno je da eozinofilija ispljuvaka povezana sa češćim egzacerbacijama nakon redukovanja ili ukidanja kortikosteroida (129). U kliničkim ispitivanjima zaključeno je kod pacijenata sa umjerenom do teškom astmom, egzacerbacije su smanjene kada je liječenje bilo bazirano i vođeno upravo na osnovu procenta eozinofila u ispljuvku (130).

### Mjerenje koncentracije izdahnutog azotnog oksida

Postoji određena povezanost između eozinofila krvi i ispljuvaka i FeNO kod pacijenata sa astmom (131) i odnos se vremenom može razlikovati. FeNO je obično povišen kod nepušača sa eozinofilnom astmom koji ne uzimaju ICS i kod mnogih pacijenata sa astmom koji uzimaju IKS. Povišeni FeNO također se može naći u stanjima kao što su alergijski rinitis, eozinofilni bronhitis i hipersenzitivni pneumonitis (132), što čini važnim razmatranje konteksta i diferencijalne dijagnoze kada se nađe povišeni FeNO. Postoji etnička varijabilnost nivoa FeNO, posebno kod djece (133). Za razliku od eozinofilije sputuma, povišeni FeNO generalno ne predviđa pogoršanja astme tokom smanjenja ili prestanka IKS-a (134).

### Određivanje alergijskog statusa

Prisustvo atopijske ili alergijske bolesti poput ekcema ili alergijskog rinitisa povećava vjerovatnoću dijagnoze alergijske astme kod pacijenata sa respiratornim simptomima. Identifikacija specifičnih alergijskih reakcija upotrebom testova kožne probe ili mjerenjem

specifičnog imunoglobulina E (IgE) u serumu može pomoći u identifikovanju faktora odgovornih za pokretanje simptoma astme kod pojedinih pacijenata.

Testovi kožne probe su glavno dijagnostičko sredstvo za utvrđivanje atopijskog statusa pacijenta. Oni su jednostavni i brzi za izvođenje, a imaju nisku cijenu i visoku osjetljivost. Optimalni rezultati zavise od upotrebe standardizovanih ekstrakata alergena i od vještine ispitivača (135).

Mjerenje alergen specifičnog IgE u serumu je skuplja i generalno manje osjetljiva metoda za identifikaciju inhalatornih alergena (136).

## Rendgenografija

Rendgenogram srca i pluća kod pacijenata sa astmom obično je uredan. Ponekad se može zabilježiti postojanje hiperinflacije usljed zadržavanja vazduha.

## 2.5. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza kod pacijenta sa sumnjom na astmu varira u zavisnosti od starosti (Tabela 6). Bilo koja od ovih alternativnih dijagnoza može se naći i zajedno sa astmom.

| DOB   | SIMPTOMI                                                                                                                                                                                | DIJAGNOZA                                                                                                                          |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-11  | Kihanje, svrab, začepljen nos<br>Pogoršanje simptoma, jednostrani <i>wheezing</i><br>Rekurentne infekcije, produktivni kašalj<br>Kardiačno trenje<br>Kašalj, gastrointestinalne smetnje | Hr. zapaljenje gornjih disajnih puteva<br>Inhalacija stranog tijela<br>Bronhiektazije<br>Urođena srčana bolest<br>Cistična fibroza |
| 12-39 | Vrtoglavica, parestezije, nedostatak daha                                                                                                                                               | Hiperventilacija                                                                                                                   |

|                |                                                                                                                                                                        |                                                                                                |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | Gušenje, porodična anamneza emfizema                                                                                                                                   | Deficit alfa1-antitripsina                                                                     |
| 40 .           | Kašalj, sputum, dispneja, pušenje<br><br>Kašalj izazvan lijekovima<br><br>Iznenada nastala dispneja, bol u grudima<br><br>Dispneja koja ne reaguje na bronhodilatatore | HOBP<br><br>ACE inhibitori<br><br>Plućna embolija<br><br>Centralna opstrukcija disajnih puteva |
| Svi<br>uzrasti | Hronični kašalj, hemoptiza, dispneja, povišena<br>teperatura, znojenje, anoreksija, gubitak težine                                                                     | Tuberkuloza<br><br>Karcinom pluća                                                              |

Tabela 6. Diferencijalna dijagnoza astme u odraslih, adolescenata i djece uzrasta od 6-11 godina

### 3. Procjena pacijenata sa astmom

Treba iskoristiti svaku priliku za procjenu pacijenata sa astmom, posebno kada su simptomatski ili poslije nedavnog pogoršanja. Pored toga, neophodno je zakazivati rutinske preglede najmanje jednom godišnje.

#### 1. Kontrola astme-procijeniti simptome i faktore rizika

-Procijeniti kontrolu simptoma u posljednje 4 sedmice (Tabela 7A).

-Identifikovati sve faktore rizika koji mogu doprinijeti egzacerbacijama (Tabela 7B).

-Izmjeriti funkciju pluća prije početka liječenja, 3-6 meseci kasnije, a zatim periodično, npr. barem jednom godišnje.

#### 2. Uključiti potencijalne komorbiditete?

-Tu spadaju rinitis, hronični rinosinuzitis, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), gojaznost,

opstruktivna apneja za vrijeme spavanja, depresija i anksioznost.

-Komorbiditete treba identifikovati jer mogu doprinijeti respiratornim simptomima, nadimanju i lošijoj kvaliteti života.

### 3. Problemi u liječenju

- Pitati o nuspojavama.

- Posmatrati pacijenta dok koristi inhalator, da bi se provjerila ispravnost tehnike.

- Provjeriti da li pacijent ima pisani plan djelovanja protiv astme, pitati o njegovim ciljevima i načinu podnošenja, te pokazati empatiju.

| A.Procjena simptoma                           | Nivo astme na osnovu simptoma |                       |                |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|----------------|
| U poslednje 4 sedmice da li je pacijent imao: | kontrolisana                  | djelimično            | nekontrolisana |
| Dnevne simptome više od 2x sedmično?          | Da/Ne                         |                       |                |
| Buđenja u toku noći uzrokovana astmom?        | Da/Ne                         | nijedan od simptoma / | 1-2 / 3-4      |
| Potrebu za SABA više od 2x sedmično?          | Da/Ne                         |                       |                |
| Bilo kakvo ograničenje aktivnosti?            | Da/Ne                         |                       |                |

### B. Faktori rizika

Procijeniti faktore rizika prilikom postavljanja dijagnoze i periodično, najmanje svake 1-2 godine, posebno za pacijente koji imaju egzacerbacije.

Nekontrolisani simptomi astme važan su faktor rizika za pogoršanja.

- Dodatni potencijalno modifikovani faktori rizika za pogoršanja, čak i kod pacijenata sa malo simptoma astme, uključuju:

- *Lijekove*: IKS nije propisan; loša distribucija; pogrešna tehnika inhaliranja; prekomjerna upotreba SABA.
  - *Komorbiditeti*: gojaznost, hronični rinosinuzitis, GERB, potvrđena alergija na hranu, anksioznost, depresija, trudnoća.
  - *Izloženost*: duvanskom dimu, alergenima, zagađenje vazduha.
  - *Funkcija pluća*: nizak FEV1, posebno ako je <60% predviđenog.
  - *Ostali testovi*: eozinofilija sputuma / krvi; povišeni FeNO.
- Ostali glavni nezavisni faktori rizika za pojavu pogoršanja (egzacerbacije) uključuju:
    - Intubacija i hospitalizacija na odjelu intenzivne njege zbog astme; sa  $\geq 1$  ozbiljnim pogoršanjima u poslednjih 12 mjeseci.
- Faktori rizika za razvoj fiksno ograničenog protoka vazduha uključuju:
    - prijevremeni porođaj, mala porođajna težina,
    - nedostatak tretmana IKS,
    - izloženost: duvanskom dimu, hemikalijama, profesionalna izloženost,
    - nizak FEV1,
    - hronična hipersekrecija sluzi,
    - eozinofiliju u krvi ili sputumu.
- Faktori rizika za nuspojave lijekova uključuju:
    - sistemske: česta primjena OKS; dugoročna, visoka doza i / ili moćan IKS; takođe uzimanje inhibitora P450,
    - lokalne: visoka doza ili moćan IKS; loša tehnika inhaliranja.

Tabela 7. Procjena simptoma i faktora rizika

### 3.1. Procjena kontrole i klasifikacija astme

Kontrola astme znači u kojoj mjeri se efekti astme mogu uočiti kod pacijenta, odnosno da li su smanjeni ili uklonjeni tretmanom. Ima dva domena: kontrolu simptoma i faktora rizika u cilju prevencije egzacerbacija.

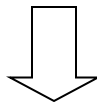
Jednom kada je dijagnostifikovana astma, funkcija pluća je najkorisnija kao pokazatelj budućeg rizika. Treba ga snimiti tokom postavljanja dijagnoze, 3-6 meseci nakon početka liječenja, i periodično nakon toga.

Trenutno se ozbiljnost astme procjenjuje retrospektivno sa nivoa liječenja koji je potreban za kontrolu simptoma i pogoršanja. *Blaga* astma je astma koja se može kontrolisati liječenjem iz koraka 1 ili 2. *Teška* astma je astma koja zahtijeva lečenje u 5.koraku. Pokazuje sličnost sa nekontrolisanom astmom usljed terapijskog izostanka.

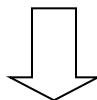
### 3.2. Unapređenje nekontrolisane astme

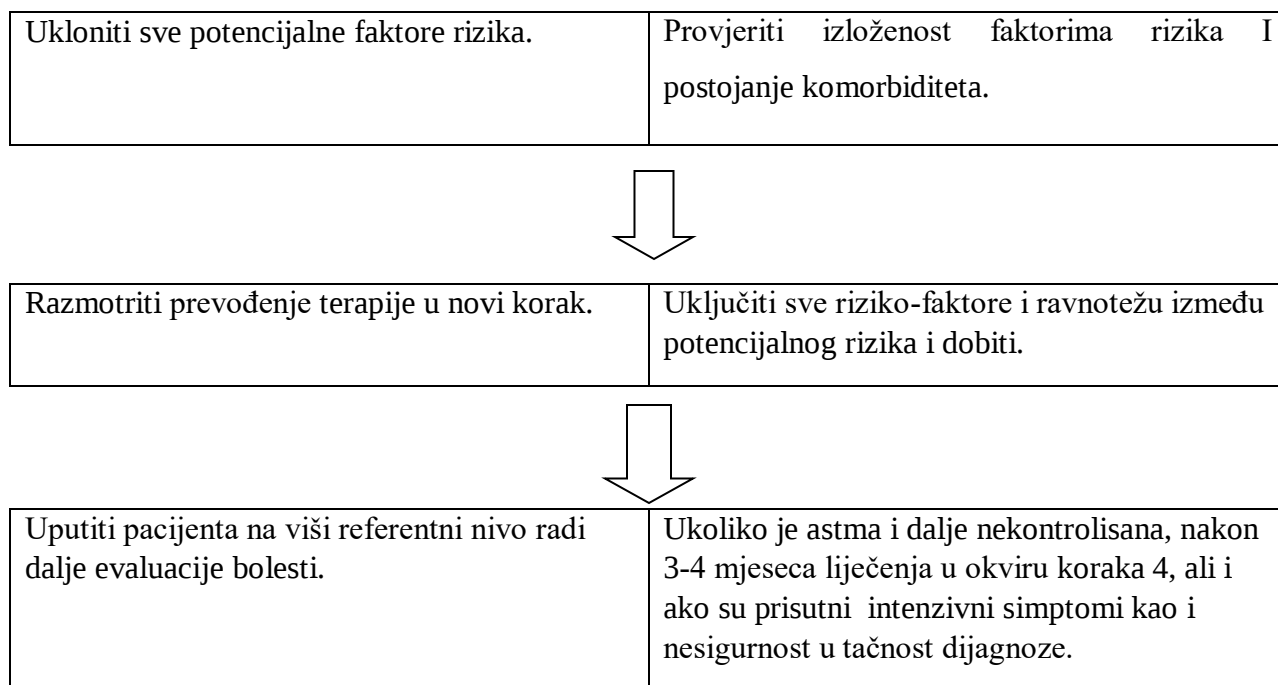
Većina pacijenata može postići dobru kontrolu astme uz redovno liječenje, ali određeni procenat ne postiže zadovoljavajuće rezultate i neophodna su dalja istraživanja.

|                                                      |                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pažljivo posmatrati pacijentovu primjenu inhalatora. | Uporediti primjenjenu tehniku sa tehnikom proizvođača, ispraviti eventualne greške, pokazati empatiju i strpljivost. |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



|                            |                                                                                                                                  |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Potvrditi dijagnozu astme. | Ukoliko je plućna funkcija normalna prilikom pojave simptoma, smanjiti dozu IKS na pola i zakazati novo mjerenje za 2-3 sedmice. |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|





Dijagram 1. Shema ispitivanja nekontrolisane astme u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

#### 4. Farmakoterapija astme

Farmakološke opcije za dugotrajno liječenje astme spadaju u sljedeće tri glavne kategorije:

- *Lijekovi za kontrolu bolesti:* koriste se za smanjenje upale disajnih puteva, kontrolu simptoma i smanjenje budućeg rizika poput egzacerbacija i pada funkcije pluća.
- *Lekovi za ublažavanje (olakšavanje) simptoma:* daju se svim pacijentima, u akutnim napadima ili pogoršanjima. Takođe se preporučuju za kratkotrajno spriječavanje bronhokonstrikcije izazvane vježbanjem. Smanjivanje ili u idealnom slučaju, eliminacija potrebe za SABA je važan cilj u liječenju astme i mjerilo uspješnosti terapije.
- *Dodatni lijekovi za pacijente sa teškom astmom:* mogu se uzeti u obzir kada pacijenti imaju trajne simptome i / ili egzacerbacije uprkos optimizovanom liječenju visokim dozama kontrolora.

#### **4.1. Farmakoterapija odraslih i adolescenata**

Primjena lijekova inhaliranjem dovodi ih direktno u disajne puteve, proizvodeći veće lokalne koncentracije sa znatno manjim rizikom od sistemskih neželjenih efekata. Lijekovi za inhalaciju protiv astme dostupni su kao inhalatori sa mjernom dozom (pMDI), pMDI koji se aktiviraju disanjem, inhalatori suvog praha (DPI), inhalatori sa mekom maglom i nebulizovani ili „vlažni“ aerosoli. Uređaji za inhalaciju razlikuju se po efikasnosti dostavljanja lijekova u donji respiratorni trakt, u zavisnosti od oblika uređaja, formulacije lijeka, veličine čestica, brzine aerosolnog oblaka ili šljunka kao i jednostavnosti same primjene. Individualne preferencije, pogodnost i jednostavna upotreba mogu uticati ne samo na efikasnost isporuke lijekova već i na privrženost pacijenta liječenju. Nepravilna tehnika primjene, bez obzira na uređaj, povezana je sa lošijom kontrolom astme (137).

##### **1. LIJEKOVI ZA KONTROLU BOLESTI**

#### **Inhalatorni kortikosteroidi**

IKS su najefikasniji antiinflamatorni lijekovi za liječenje uporne astme. Studije su pokazale njihovu efikasnost u smanjenju simptoma, poboljšanju kvaliteta života, poboljšanju funkcije pluća, smanjenju učestalosti i težine egzacerbacija, smanjenju smrtnosti (138), kao i stabilizaciji hiperreaktivnosti i kontroli zapaljenja (139). Međutim, oni ne liječe astmu, a kada se prekine sa njihovom primjenom, otprilike 25% pacijenata doživi pogoršanje u roku od 6 mjeseci (140). Takođe, izostanak njihove primjene povećava rizik za remodelovanje disajnih puteva i gubitak plućne funkcije (141).

Inhalatorni kortikosteroidi se razlikuju u svojoj potenciji i bioraspoloživosti (142) ali zbog relativno ravnog odnosa doza-odgovor u astmi malo je studija uspjelo da potvrdi kliničku važnost ovih razlika (143). Tabela 8 pokazuje "niske", "srednje" i "visoke" doze različitih IKS. Nije tabela ekvivalencije, ali predstavlja predložene ukupne dnevne doze. Efikasnost nekih proizvoda varira kada se primenjuju preko različitih uređaja za inhaliranje (144).

| Inhalatorni kortikosteroidi     | NISKA*  | SREDNJA*  | VISOKA* |
|---------------------------------|---------|-----------|---------|
| Beklometazon dipropionat (pMDI) | 200-500 | >500-1000 | >1000   |
| Budesonid (DPI)                 | 100-200 | >200-400  | >400    |
| Ciklesonid (pMDI)               | 80-160  | >160-320  | >320    |
| Flutikazonfuroat (DPI)          | 100     | 100       | 200     |
| Flutikazon propionat (DPI)      | 100-250 | >250-500  | >500    |
| Mometazon furoat (DPI)          | 200     | 200       | 400     |

\*dnevna doza IKS izražena u (mcg) ; pMDI- inhalatori sa mjernom dozom; DPI- inhalatori suvog praha.

Tabela 8. Dnevne doze inhalatornih kortikosteroida za odrasle i adolescente

### *Neželjeni efekti*

Lokalni štetni efekti IKS uključuju orofaringealnu kandidijazu, parodontalnu bolest, disfoniju i (povremeno) kašalj od iritacije gornjih disajnih puteva (145). Ispiranje usta nakon udisanja može smanjiti oralnu kandidijazu (146). Upotreba lijekova koji se aktiviraju u plućima, ali ne i u ždrijelu (npr. ciklesonid i HFA beklometazon), te nove formulacije i uređaji koji smanjuju taloženje u orofaringealnoj regiji mogu umanjiti takve efekte.

Inhalatorni kortikosteroidi se apsorbiraju iz pluća, što predstavlja određeni stepen sistemske bioraspoloživosti. Rizik od sistemskih neželjenih efekata IKS-a zavisi od njegove doze i potencije, sistema isporuke, sistemske bioraspoloživosti, metabolizma prvog prolaza (konverzije u neaktivne metabolite) u jetri i vremena poluraspada frakcije sistemski apsorbovanog lijeka (147). Najznačajniji neželjeni efekti dugotrajnog liječenja visokim dozama inhalatornih kortikosteroida uključuju pojavu modrica (148), adrenalnu supresiju (149) i smanjenu mineralnu gustinu kostiju (150). IKS su takođe povezani sa kataraktama u studijama poprečnog preseka (151), ali u prospektivnim studijama ne postoje dokazi posteriorno-subkapsularne katarakte (152). Izloženost velikim dozama IKS-a može povećati rizik od tuberkuloze, posebno u

regionima sa velikom prevalencijom (153). Međutim, njihova primjena ipak nije kontraindikovana kod pacijenata sa aktivnom tuberkulozom (154).

Nedavna studija slučaja otkrila je da ljudi sa astmom koji koriste IKS imaju povećan rizik od upale pluća ili infekcije donjeg respiratornog sistema u poređenju sa astmatičarima koji nisu koristili IKS u poslednja tri meseca (155).

### **Kombinacija IKS-LABA**

Velika dvostruko slijepa studija o blagoj astmi otkrila je 64% smanjenje teških egzacerbacija u poređenju sa liječenjem samo SABA-om (156).

Trenutno odobrene kombinacije ICS-LABA inhalatora za lečenje astme u koracima 3–5 uključuju:

- Beclometazon-formoterol
- Budesonid-formoterol
- Flutikazon furoat-vilanterol trifenoat (jednom dnevno)
- Flutikazon propionat-formoterol
- Flutikazon propionat-salmeterol
- Mometazon-formoterol.

Kombinacije niskih doza ICS-LABA inhalatora za održavanje i ublažavanje simptoma:

- Beclometazon-formoterol
- Budesonid-formoterol.

Ranije studije su pokazale da LABA mogu pružati dužu zaštitu od bronhokonstrikcije izazvane vježbanjem nego SABA, ali trajanje efekta smanjuje se kod dugotrajne upotrebe u odraslih i adolescenata (157). Salmeterol i formoterol pružaju slično trajanje bronhodilatacije i zaštite od bronhokonstriktora, ali postoje farmakološke razlike između njih, formoterol ima brži početak djelovanja od salmeterola, što ga može učiniti pogodnijim za ublažavanje simptoma kao i za prevenciju simptoma (158).

### *Neželjeni efekti*

Terapija LABA-om može biti povezana sa glavoboljom ili grčevima, ali sistemski štetni efekti kao što su kardiovaskularna stimulacija, tremor u skeletnim mišićima i hipokalemija su rjeđi nego kod oralne beta-agonističke terapije.

Na osnovu podataka koji ukazuju na mogući povećani rizik od smrti usled astme povezane sa upotrebom salmeterola (159) i povećan rizik od pogoršanja kada se LABA redovno koristi kao monoterapija (160), uvijek se koriste u kombinaciji sa odgovarajućom dozom IKS-a, po mogućnosti u jednom inhalatoru i nikad se ne smije koristiti kao zamjena za kortikosteroide (161).

### **Modifikatori leukotriena**

Modifikatori leukotriena uključuju antagoniste receptora cistein-leukotrien 1 (montelukast, pranlukast i zafirlukast) i inhibitore 5-lipoksigenaze (zileuton). Kliničke studije su pokazale da modifikatori leukotriena imaju mali i promjenljiv bronhodilatatorni efekat, smanjuju simptome uključujući kašalj (162), poboljšavaju rad pluća, smanjuju upalu disajnih puteva i pojavu egzacerbacija (163).

Najbolji efekat postižu u kombinaciji sa IKS, međutim manje su efikasni od LABA kao dodatna terapija (164).

### *Neželjeni efekti*

Zileuton je povezan sa toksičnošću jetre (165) i tokom liječenja ovim lijekom preporučuje se praćenje jetrenih testova.

Nije pronađena povezanost između Churg-Straussovog sindroma i upotrebe modifikatora leukotriena, mada nije mogući isključiti je s obzirom na to da je pomenuti sindrom veoma rijedak i da je u velikoj korelaciji sa težinom astme (166).

Najnoviji izvještaji pokazali su zabrinutost zbog moguće korelacije između upotrebe modifikatora leukotriena i stope samoubistva kod mlađih pacijenata, ali studija kontrole slučaja ipak nije dala potvrdu na datu tezu (167).

## **Kromolini: Natrijum kromogligat i nedokromil natrijum**

Uloga natrijum-kromoglikata i nedokromil natrijuma u dugoročnom liječenju astme kod odraslih je ograničena. Njihovo antiinflamatorno dejstvo je slabo i manje su efikasni od IKS (168).

### *Neželjeni efekti*

Neželjeni efekti su rijetki i uključuju kašalj poslije udisanja i nelagodu u ždrijelu. Neki pacijenti navode i neprijatan ukus.

## **2. DODATNI LIJEKOVI ZA KONTROLU BOLESTI**

### **Dugodjelujući antiholinergici (antimuskarinski lijekovi, LAMA)**

Dva velika jednogodišnja ponovljena ispitivanja kod pacijenata sa najmanje jednim ozbiljnim pogoršanjem u prethodnoj godini potvrdila su poboljšanja funkcije pluća, a takođe pokazala 21% smanjenje rizika od ozbiljne egzacerbacije i 31% smanjenje rizika od pogoršanja astme, ali ne i zadovoljavajuću kontrolu simptoma i kvaliteta života (169), upotrebom dugodjeljućih antiholinergika.

S obzirom na mnogo veću bazu dokaza za dodavanje LABA na početnu IKS terapiju, trenutni dokazi nisu dovoljno jaki da bi mogli reći da LAMA može biti zamenjena LABA-om kao dodatna terapija; ali to može biti alternativna opcija kod pacijenata sa LABA nuspojavama (170).

### *Neželjeni efekti*

Sigurnost tiotropijuma u ovim studijama u svih pacijenata koji su takođe uzimali IKS, bila je slična bezbjednosti salmeterola (171). Suva usta, karakterističnu nuspojavu ove klase lijekova, prijavilo je manje od 2% pacijenata.

### **Anti –IgE lijekovi**

Anti-imunoglobulin E (anti-IgE, omalizumab) je opcija liječenja kod pacijenata starijih od 6 godina sa ozbiljnom perzistentnom alergijskom astmom, sa tipičnim kriterijumima koji uključuju da je astma nekontrolisana na lečenju kortikosteroidima i LABA (172).

### *Neželjeni efekti*

Čini se da je anti-IgG siguran kao dodatna terapija, opisane su reakcije preosjetljivosti, lokalno, na mjestu ubrizgavanja (173).

Povlačenje kortikosteroida omogućeno anti-IgE terapijom dovelo je do otkrivanja prisustva Churg-Straussovog sindroma u malom broju slučajeva (174), te kliničari treba da budu svjesni potencijala za to i pažljivo prate pacijenta.

### **Anti-IL5 lijekovi**

Interleukin 5 (IL-5) je citokin tipa 2 koji je potreban za sazrijevanje i preživljavanje eozinofila. Terapija antitijelom usmjerena na IL-5 ili njegov receptor je opcija liječenja za pacijente sa teškom eozinofilnom astmom koja je nekontrolisana na liječenju kortikosteroidima (inhalirana umjerena / velika doza +/- oralno) i LABA (ili drugim kontrolorom).

Tri terapije su odobrene za pacijente sa teškom eozinofilnom astmom: mepolizumab i reslizumab, koji su monoklonalna antitijela protiv IL5, i benralizumab, koji je monoklonsko antitijelo za receptor IL5.

### *Neželjeni efekti*

Neželjeni efekti su rijetki, uključuju reakcije na mjestu ubrizgavanja na mepolizumab, mijalgiju sa reslizumabom i glavobolju izazvanu benralizumabom. Zabilježen je mali broj slučajeva herpes zostera kod pacijenata koji su primali mepolizumab.

Studije proširene bezbjednosti za mepolizumab i benralizumab (175), nisu našle štetne posljedice dugotrajne iscrpljenosti eozinofila, niti dokaze povećanog rizika od oportunističkih infekcija.

### **Antitijela na IL4 receptore**

Dupilumab se vezuje za alfa interleukin-4 (IL-4) receptor, blokirajući signalizaciju IL-4 i IL-13. To je opcija liječenja za pacijente starije od 12 godina sa teškom eozinofilnom astmom koja je nekontrolisana na liječenju umjereno-visokim dozama IKS i LABA.

Randomizovana kontrolisana ispitivanja kod pacijenata sa nekontrolisanom teškom astmom i najmanje jednim pogoršanjem u prethodnoj godini bila su povezana sa 50% redukcijom egzacerbacija, značajno poboljšanim kvalitetom života, kontrolom simptoma i funkcijom pluća (176).

#### *Neželjeni efekti*

Dobro se podnose, sa minimalno neželjenih efekata koji uključuju reakcije na mjestu ubrizgavanja, bez značajnog prisustva drugih neželjenih događaja (177). Zabilježena je tranzitorna eozinofilija u krvi kod 4-13% pacijenata.

### **Sistemiški kortikosteroidi**

Za tešku nekontrolisanu astmu može biti potrebno dugotrajno liječenje oralnim kortikosteroidima (tj. u periodima dužim od dvije nedjelje), ali njegova upotreba ograničena je rizikom od značajnih štetnih efekata. Terapeutski indeks (efekat / neželjeni efekat) dugoročnog IKS-a je uvijek povoljniji od dugotrajnog sistemskog kortikosteroida u astmi (178).

Ako se OKS treba primjenjivati dugoročno, pažnja se mora posvetiti mjerama sistemskih neželjenih dejstava. Oralni preparati se preferiraju nad parenteralnim (intramuskularnim ili intravenskim) za dugotrajnu terapiju zbog nižeg mineralokortikoidnog efekta, relativno kratkog poluživota i manjeg uticaja na prugaste mišiće, kao i veće fleksibilnosti doziranja koja omogućava titraciju na najniže prihvatljivu dozu koja održava kontrolu.

Kratkotrajna upotreba sistemskih kortikosteroida važna je u liječenju teških akutnih pogoršanja, jer sprečavaju napredovanje pogoršanja, smanjuju potrebu za upućivanjem u hitne službe i hospitalizaciju, sprečavaju rani povratak nakon hitnog lečenja i smanjuju smrtnost. Glavni klinički efekti sistemskih kortikosteroida u akutnoj astmi su vidljivi tek nakon 4 do 6 sati.

Tipičan kratki kurs OKS za pogoršanje je 40-50 mg prednizolona koji se daje jednom dnevno tokom 5 do 10 dana (179), u zavisnosti od težine pogoršanja. Kada se simptomi utabaju i funkcija pluća poboljša, OKS se može naglo zaustaviti (180) ili se postepeno ukida, ako se uzima više od dvije nedjelje, pod uslovom da se liječenje nastavi IKS-om.

### *Neželjeni efekti*

Sistemiški neželjeni efekti dugotrajnog oralnog ili parenteralnog liječenja kortikosteroidima uključuju osteoporozu, arterijsku hipertenziju, dijabetes, supresiju hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osi, gojaznost, kataraktu, glaukom, stanjivanje kože što dovodi do kožnih strija i lakih modrica, te slabost mišića.

Pacijenti sa astmom koji su pod dugotrajnom kortikosteroidnom terapijom, trebalo bi da dobiju procjenu rizika od osteoporoze i na osnovu toga, preventivno liječenje od osteoporoze, kao što je preporučeno u smjernicama sa *Američkog koledža za reumatologiju* (181).

## **Makrolidi**

Dovršene su dvije dugoročne studije, koje su pokazale korist ovih antibiotika u redukciji egzacerbacija i poboljšanju kvaliteta života (182). Predlaže se liječenje najmanje 6 mjeseci, a ne postoje jasni dokazi o tome koliko dugo treba nastaviti terapiju.

### *Neželjeni efekti*

Gastro-intestinalni simptomi (npr. dijareja) bili su češći kod veće doze azitromicina (183).

Budući da makrolidi poput azitromicina mogu izazvati ototoksičnost i srčanu aritmiju, pacijenti sa astmom i udrženim oštećenjem sluha ili produženim QT intervalom, bili su isključeni iz ispitivanja (184).

Prije razmatranja dodatne terapije azitromicinom kod odraslih pacijenata sa nekontrolisanom (teškom) astmom sputum treba provjeriti na atipične mikobakterije, te uzeti u obzir rizik povećanja antimikrobne rezistencije na pacijentu i na nivou populacije.

## **3. LIJEKOVI ZA UBLAŽAVANJE SIMPTOMA**

### **Sporodjelujući $\beta_2$ -agonisti ( SABA)**

Inhalatorni SABA se koriste za ublažavanje bronhospazma tokom akutnih egzacerbacija astme i za tretman bronhokonstrikcije izazvane vježbanjem. Oni uključuju salbutamol, terbutalin,

levalbuterol HFA, reproterol i pirbuterol. Formoterol je odobren za ublažavanje simptoma zbog svog brzog početka djelovanja, ali ne treba ga koristiti bez istovremene IKS terapije (185).

SABA se koristi samo prema potrebi, uz najmanju potrebnu dozu i učestalost. Povećana upotreba, posebno svakodnevna, upozorava na pogoršanje kontrole astme i ukazuje na potrebu ponovnog ocijenjivanja liječenja. Slično tome, neuspjeh u postizanju brzog i trajnog odgovora na liječenje SABA-om tokom egzacerbacije zahtijeva ljekarsku pomoć i može ukazivati na potrebu za kratkoročnim liječenjem sa OKS-om.

Od 2019.GINA više ne preporučuje liječenje astme monoterapijom SABA za odrasle i adolescente. Iako su SABA veoma efikasni za brzo ublažavanje simptoma astme (186) (Dokaz A), pacijenti čija se astma liječi samo SABA rizikuju od smrti povezane sa astmom (187) (Dokaz A) i hitne zdravstvene zaštite vezane uz astmu (188) (Dokaz A), čak i ako imaju dobru kontrolu simptoma (189). Jedno dugoročno istraživanje pokazalo je lošije ishode i nižu funkciju pluća u pacijenata koji su redovno koristili SABA u poređenju sa onima koji su uzimali niske dnevne doze IKS-a od početka (190).

#### *Neželjeni efekti*

Tremor i tahikardija obično se prijavljuju kod početne upotrebe SABA, ali tolerancija na ove efekte se brzo razvija. Izdavanje  $\geq 3$  SABA kanistera godišnje (prosečno  $\geq 1,5$  raspršivanja dnevno) povezano je sa povećanim rizikom od hospitalizacije, nezavisno od težine astme (191). Učestalo korišćenje SABA (npr. prosječno korišćenje više od jednog kanistera mjesečno) povećava rizik od smrti povezane sa astmom (192).

#### **Niske doze IKS-formoterola**

Niska doza ICS-formoterola, uzeta samo po potrebi za ublažavanje simptoma, je poželjna opcija liječenja za odrasle i adolescente sa blagom astmom. Ovu preporuku potkrepljuju dokazi iz velike dvostruko slijepe studije koja pokazuje 64% smanjenje teških egzacerbacija u poređenju

sa liječenjem samo sa SABA (193) i dve velike studije u blagoj astmi koje pokazuju ne-inferiornost za ozbiljna pogoršanja u poređenju sa redovnim IKS plus SABA po potrebi (194).

### **Kratkodjelujući antiholinergici**

Antiholinergični bronhodilatatori kratkog djelovanja koji se koriste u astmi uključuju ipratropijum bromid i oksitropijev bromid. Inhalirani ipratropijum bromid je manje efikasan lijek protiv astme u odnosu na SABA.

Metaanaliza ispitivanja inhalacione upotrebe ipratropijum bromida dodata SABA u akutnoj astmi pokazala je da je antiholinergik proizveo statistički značajno, mada skromno, poboljšanje plućne funkcije i značajno smanjio rizik od prijema u bolnicu (195).

Koristi od ipratropijum bromida u dugoročnom liječenju astme nisu utvrđena, mada je prepoznat kao alternativni bronhodilatator za pacijente koji dožive negativne efekte kao što su tahikardija, aritmija i tremor od brzo delujućih beta2-agonista.

### *Neželjeni efekti*

Izazivaju suvoću usta i gorak okus u ustima.

## **4. OSTALI LIJEKOVI U TERAPIJI ASTME**

### **Teofilin**

Dugotrajna terapija: Teofilin je relativno slab bronhodilatator i kada se daje u maloj dozi, ima skromna antiinflamatorna svojstva (196). Dostupan je u formulacijama sa produženim oslobađanjem koje su pogodne za davanje jednom ili dva puta dnevno. Teofilin je dodatna opcija za odrasle pacijente čija astma nije dobro kontrolisana IKS-om ili IKS-LABA (197). Kod takvih pacijenata, povlačenje teofilina sa produženim oslobađanjem povezano je sa pogoršanjem kontrole astme (198). Međutim, za pacijente koji uzimaju IKS, teofilin je manje efikasan kao dodatna terapija u odnosu na LABA (199).

Kratkoročna terapija: Kod pacijenata sa akutnom astmom liječenih inhalacionim SABA, dodavanje intravenskog aminofilina u poređenju sa placebom nije rezultiralo značajnom dodatnom bronhodilatacijom. Štaviše, na svakih stotinu pacijenata liječenih aminofilinom bilo je dodatnih 20 sa povraćanjem i 15 sa aritmijama (200).

#### *Neželjeni efekti*

Neželjeni efekti teofilina, posebno u većim dozama (10 mg / kg telesne težine / dan ili više), su značajni i smanjuju njegovu korist. Neželjeni efekti uključuju gastrointestinalne simptome, dijareju, srčane aritmije, pa čak i smrt. Mučnina i povraćanje su najčešći rani događaji.

Nadzor nivoa u krvi se savjetuje kada se liječenje započinje velikom dozom, ako pacijent razvije neželjene efekte na uobičajenu dozu, ako se ne postignu očekivani terapijski ciljevi i kada postoje uslovi za koje se zna da mijenjaju metabolizam teofilina. Na primjer, febrilna stanja, trudnoća i lijekovi protiv tuberkuloze (201) smanjuju nivo teofilina u krvi, dok bolest jetre, kongestivno zatajenje srca i određeni lijekovi uključujući cimetidin, neke hinolone i makrolide povećavaju rizik od toksičnosti.

### **Oralni beta-agonisti**

Oralni beta-agonisti kratkog djelovanja mogu se razmotriti kod malobrojnih pacijenata koji nisu u mogućnosti da koriste inhalacione lijekove. Međutim, njihova upotreba povezana je sa većom rasprostranjenošću štetnih efekata.

Oralni beta-agonisti dugog djelovanja uključuju formulacije sa sporim otpuštanjem salbutamola, terbutalina i bambuterola, pro-leka koji se pretvara u terbutalin. Koriste se samo u rijetkim slučajevima kada je potrebna dodatna bronhodilatacija.

#### *Neželjeni efekti*

Profil nuspojava oralnih beta-agonista dugog djelovanja je veći nego kod inhalatornih beta2-agonista i uključuje kardiovaskularnu stimulaciju (tahikardiju), anksioznost i tremor skeletnih

mišića. Neželjene kardiovaskularne reakcije mogu se javiti i kombinacijom oralnih beta-agonista i teofilina.

Redovna upotreba oralnih beta-agonista dugog djelovanja kao monoterapije vjerovatno može biti štetna i ti lijekovi se moraju uvijek davati u kombinaciji sa IKS.

### **Oralni antihistaminici**

Oralna antialergijska jedinjenja uvedena su u nekim zemljama za liječenje blage do umjerene alergijske astme. Metaanaliza 19 studija o efektima antihistaminika na astmu kod odraslih ne podržava upotrebu ovih lekova (202). Sedacija je potencijalna nuspojava nekih od ovih lijekova.

### **Imunosupresivi**

Dvije metaanalize efekata metotreksata u malim dozama pokazale su neznatnu ukupnu korist, a relativno visoku učestalost neželjenih efekata (203). Ovaj mali potencijal za smanjenje uticaja kortikosteroidnih neželjenih efekata je nedovoljan da se nadoknade štetni efekti metotreksata (gastrointestinalni simptomi, jetrena i difuzna plućna parenhimska bolest, te hematološki i teratogeni efekti) (204).

Ciklosporin i zlato (205) su se pokazali efikasnim kod nekih pacijenata, dok se primjena intravenskog imunoglobulina ne preporučuje za liječenje astme (206).

### **Vitamin D**

Dodatak vitamina D može biti efikasan u smanjenju egzacerbacija astme kod pacijenata sa niskim osnovnim nivoom vitamina D u serumu, zasnovanih na metaanalizi studija kod djece i odraslih sa astmom.

S obzirom na nisku cijenu ove intervencije i ekonomsko opterećenje povezano sa pogoršanjem astme, dodatak vitamina D kod pacijenata sa dokumentovanim nedostatkom može predstavljati potencijalno isplativu strategiju.

## 4.2. Farmakoterapija djece od 6-11 godina

Grupacije lijekova koje se koriste su iste kao u prethodno opisanoj kategoriji, tačan način primjene biće opisan naknadno u koracima liječenja astme, te ovdje navodimo samo neke od najznačajnijih neželjenih efekata i one lijekove koji nisu preporučljivi u ovoj starosnoj skupini.

### *Neželjeni efekti inhalatornih kortikosteroida*

#### Rast

- ❖ Nekomolirana ili teška astma negativno utiče na rast i krajnju visinu odraslih (207).
- ❖ Svakodnevna upotreba 100–200 mcg IKS evidentirana je bez ikakvih klinički važnih štetnih efekata na rast.
- ❖ Redukcija rasta u kratkoročnim i srednjoročnim studijama zavisi od doze, i može se primjetiti uz umjerene ili visoke doze svih IKS.
- ❖ Čini se da postoje važne razlike između efekata usporavanja rasta različitih IKS i različitih uređaja.
- ❖ Promjene u stopi rasta izazvane kortikosteroidima tokom prve godine liječenja nisu progresivne ili kumulativne.
- ❖ U nekoliko studija otkriveno je da djeca sa astmom koja su nekoliko godina liječena IKS-om dostižu normalnu visinu u kasnijoj životnoj dobi (208). Međutim, jedno randomizovano, kontrolisano ispitivanje od 5 godina liječenja inhalatornim budesonidom 400 mcg / dan otkrilo je početno smanjenje za 1,2 cm visine u odrasloj dobi (<1% od visine odrasle osobe), posebno kod djece koja su započela liječenje prije 10. godine života (209). Navedeni dokazi favorizuju upotrebu IKS u malim dozama tamo gdje je to moguće (210).

## Kosti

- ❖ Nijedna studija nije objavila povećan rizik od fraktura kod djece koja uzimaju IKS.
- ❖ Upotreba oralnih ili sistemskih kortikosteroida povećava rizik od frakture. Rizik raste sa brojem tretmana, s povećanjem od 32% nakon četiri kursa. IKS smanjuju potrebu za sistemskim kursevima kortikosteroida.
- ❖ Kontrolisane longitudinalne studije u trajanju od 2 do 5 godina i nekoliko ispitivanja poprečnih presjeka nisu otkrili štetne efekte IKS na mineralnu gustinu kostiju.
- ❖ Upotreba IKS-a ima potencijal smanjenja lučenja minerala u kosti kod muške djece koja napreduje u pubertetu, ali taj rizik vjerovatno nadmašuje sposobnost smanjenja količine oralnih kortikosteroida koji bi se u protivnom koristio u terapiji (211).

## Hipotalamo-hipofizno-adrenalna osnova (HPA)

Iako postoje razlike između različitih IKS i uređaja za inhalaciju, liječenje IKS dozama manjim od 200 mcg budesonida nije povezano sa bilo kojim značajnim suzbijanjem HPA ose kod djece (212). Međutim, zabilježena je nadbubrežna kriza kod djece koja su u kliničkoj praksi tretirana prekomjerno visokim dozama IKS (213).

## Katarakta

IKS nisu povezani sa povećanom pojavom razvoja katarakte kod djece (214).

## Efekti na centralni nervni sistem

Iako izolovani izvještaji o slučajevima ukazuju na to da se hiperaktivno ponašanje, agresivnost, nesanica i oslabljena koncentracija mogu povezati sa IKS tretmanom, nakon dva dugotrajna kontrolisana ispitivanja u više od 10 000 tretmana godišnje, inhalatornog budesonida, nisu potvrdila datu tezu (215).

Uticaj na zube

Liječenje IKS-om nije povezano sa povećanom učestalošću karijesa. Međutim, povećani nivo zubne erozije prijavljen kod dece sa astmom (216) može biti posljedica smanjenja oralnog pH usljed udisanja beta2-agonista.

*Lijekovi koji se ne preporučuju za upotrebu kod djece*

### **Teofilin**

Zbog velike toksičnosti, teofilin se ne preporučuje za upotrebu kod djece. Ima samo skromne efekte kao monoterapija u poređenju sa placebo (217) i kao dodatni tretman uz IKS kod djece sa teškom astmom (218).

Najčešći neželjeni efekti teofilina su anoreksija, mučnina, povraćanje i glavobolja (219), uglavnom se primjećuju u dozama većim od 10 mg / kg / dan. Rizik od štetnih efekata smanjuje se ako se liječenje započne dnevnim dozama oko 5 mg / kg / dan, a zatim postepeno povećava na 10 mg / kg / dan. Mogu se pojaviti ozbiljnije nuspojave kao što su epileptični napadi, a ozbiljno predoziranje teofilinom može rezultirati smrtnim ishodom.

### **Oralni dugodjelujući beta-agonisti**

Liječenje oralnim beta-agonistima dugog djelovanja, kao što su formulacije sa sporim oslobađanjem salbutamola, terbutalina i bambuterola, smanjuje noćne simptome astme (220).

Međutim, zbog potencijalnih nuspojava u vidu kardiovaskularne stimulacije, anksioznosti i tremora skeletnih mišića, njihova upotreba nije preporučljiva.

### 4.3. Koraci u liječenju astme

**KORAK 1:** *Po potrebi niske doze IKS-formoterola (dokaz B); Niske doze IKS-a kad god se uzima SABA (dokaz B).*

GINA (Global Initiative for Asthma) preporuke za korak 1 obuvataju sljedeće:

- Početno liječenje astme kod pacijenata sa simptomima koji se javljaju manje od dva puta mjesečno i bez faktora za pojavu egzacerbacija.
- Stepen niže (engl. step-down) tj. u slučaju smanjivanja terapije kada je astma dobro kontrolisana u koraku 2.

**GINA više ne preporučuje liječenje astme samo sa SABA kod odraslih ili adolescenata.** Iako su inhalacioni SABA veoma efikasni za brzo ublažavanje simptoma astme (223), pacijenti koji su na monoterapiji SABA-om (u poređenju sa IKS), pokazuju rizik od smrti, kao i hitnu zdravstvenu zaštitu uzrokovanu astmom (dokaz A) (224), čak iako imaju dobru kontrolu simptoma (225).

Jedno dugotrajno istraživanje redovne primjene SABA kod pacijenata sa novodijagnostifikovanim astmom pokazalo je lošije ishode i nižu funkciju pluća nego kod pacijenata koji su od početka liječeni IKS-om u niskim dozama (226).

U odraslih osoba inhalirani antiholinergički agensi poput ipratropijuma moguća su alternativa u odnosu na SABA za rutinsko ublažavanje simptoma astme, međutim imaju sporiji početak djelovanja.

**KORAK 2:** Niske doze IKS i po potrebi SABA (a) ili po potrebi niske doze IKS-formoterola (b); Modifikatore leukotriena (c) ili niske doze IKS kad god se uzima SABA (d).

GINA preporuke obuhvataju:

- Učestaliju pojavu simptoma i potrebu za lijekovima za ublažavanje dva ili više puta mjesečno.

(a) Postoji veliki broj dokaza iz opservacijskih studija koje pokazuju da su rizici teških egzacerbacija, hospitalizacija i smrtnosti značajno smanjeni redovnim IKS-om u malim dozama, kao i simptomi bronhokonstrukcije izazvane vježbanjem (227).

Prilikom propisivanja dnevnih IKS pacijentima sa blagom astmom, kliničari moraju biti svjesni vjerovatnoće lošeg pridržavanja, izlažući pacijente lečenju samo SABA.

(b) Dokazi za ovu opciju do danas su izbor budesonid-formoterola u malim dozama. Velika dvostruko slijepa studija o blagoj astmi otkrila je 64% smanjenje teških egzacerbacija u poređenju sa liječenjem samo SABA (228). Dvije velike dvostruko slijepe studije o blagoj astmi pokazale su da je potreban budesonid-formoterol ne-inferioran za teška pogoršanja u poređenju sa regularnim IKS-om (229).

(c) Antagonisti leukotrienskih receptora (LTRA), manje su efikasni od IKS (230) posebno u pogledu egzacerbacija. Oni mogu biti prikladni kao početni tretman za neke pacijente koji ne mogu ili ne žele da koriste IKS; za pacijente koji imaju nepodnošljive nuspojave od IKS-a; ili za pacijente sa istovremenim alergijskim rinitisom (231). Prije propisivanja montelukasta, zdravstveni radnici treba da razmotre njegove prednosti i rizike, a pacijentima da predoče rizik od neuropsihijatrijskih događaja. Američka administracija za hranu i lijekove (FDA) nedavno je zahtijevala da se obezbjedi okvirno upozorenje o riziku od ozbiljnih štetnih posljedica na mentalno zdravlje u okviru terapije montelukastom (232).

(d) Ako kombinacija IKS-formoterol nije dostupna, druga opcija je da se IKS u malim dozama uzima kada god se unese SABA. Dokazi iz različitih studija ne pokazuju razliku u pojavi egzacerbacija u odnosu na monoterapiju IKS-om, kao prvo pravilo ovog koraka (233).

Za odrasle ili adolescente koji prethodno nisu koristili kontrolni tretman, redovna dnevna kombinacija male doze IKS-LABA kao inicijalno liječenje kontrolorom smanjuje simptome i poboljšava rad pluća u poređenju sa monoterapijom IKS-om u niskoj dozi (234). Međutim, skuplje je i ne smanjuje rizik od pojave egzacerbacija.

Za pacijente sa čisto sezonskom alergijskom astmom, npr. kod polena breze, redovno svakodnevno uzimanje IKS-a ili IKS-formoterol po potrebi treba započeti odmah sa pojavom prvih simptomima i nastaviti četiri nedelje nakon završetka odgovarajuće sezone polena.

***KORAK 3: Niske doze IKS-LABA (plus SABA po potrebi) kao terapija održavanja; ili niske doze IKS-formoterola kao terapija održavanja i olakšavanja simptoma.***

Prije prelaska na ovaj korak i povećanja terapijske doze, neophodno je provjeriti da li postoje uobičajeni problemi kao što su pogrešna tehnika inhaliranja, nedovoljno pridržavanje datoj terapiji, izloženost faktorima rizika i da li su postojeći simptomi i dalje posljedica astme ili neke novonastale bolesti.

GINA preporuke obuhvataju:

- Svakodnevne, vrlo izražene simptome, buđenje jednom sedmično ili više usljed napada astme, te pridruženost nekog od faktora rizika.

Za pacijente koji primaju IKS tretman uz uzimanje SABA po potrebi, dodavanje LABA u kombinovanom inhalatoru pruža dodatna poboljšanja simptoma i funkcije pluća uz smanjeni rizik od pogoršanja u poređenju sa istom dozom IKS (235), ali postoji samo minimalna redukcija za potrebom uzimanja lijekova za ublažavanje simptoma.

Trenutno odobrene kombinacije IKS-LABA za tretman održavanja u koraku 3 uključuju male doze flutikazon propionat-formoterol, flutikazon furoat-vilanterol, flutikazon propionat-salmeterol, beklometazon-formoterol, budesonide-formoterol i mometazon-formoterol.

Niska doza IKS-formoterola je poželjna u određenih pacijenata za održavanje bolesti i ublažavanje simptoma. Ne treba ga koristiti ukoliko se već uzimaju kombinacije IKS-LABA. Maksimalna preporučena doza formoterola u jednom danu, na osnovu informacija o proizvodu, je 48 mcg (za beklometazon-formoterol) ili 72mcg (za budesonide-formoterol).

#### *Alternativne opcije u koraku 3*

Za odrasle pacijente sa alergijskim rinitisom i preosetljivošću na grinje kućne prašine, sa suboptimalno kontrolisanom astmom, uprkos IKS sa niskom do visokom dozom, razmisliti o dodavanju sublingvalne allergen imunoterapije (SLIT), pod uslovom da je FEV1> 70% predviđenog (236).

Druga opcija za odrasle i adolescente je povećanje IKS-a na srednju dozu (237), ali na nivou grupe to je manje efikasno od dodavanja LABA (238).

Ostale manje efikasne opcije su niska doza IKS plus modifikator leukotriena (239) ili niska doza teofilina sa produženim oslobađanjem (240).

**KORAK 4:** *Srednja doza IKS-LABA (plus SABA po potrebi) kao terapija održavanja; Niske doze IKS-formoterola kao terapija održavanja i olakšavanja simptoma.*

GINA prporuke obuhvataju:

- Intenzivne i učestale simptome, praćene padom plućne funkcije.

Izbor tretmana u koraku 4 zavisi od prethodnog odabira u koraku 3. Prije nego što se počne sa njegovom primjenom, neophodna je evaluacija uobičajenih problema u vidu pridržavanja datoj terapiji i ponovna potvrda dijagnoze.

#### **KORAK 5:***Upućivanje na fenotipsku procjenu i razmatranje dodatnog liječenja.*

Pacijente bilo koje životne dobi sa trajnim simptomima ili čestim egzacerbacijama uprkos pravilnoj inhalatornoj tehnici i dobrom pridržavanju tretmanu liječenja iz koraka 4, kod kojih su razmatrane druge mogućnosti kontrole, treba uputiti ljekaru specijalisti na viši referentni nivo (241).

Opcije liječenja koje mogu biti razmotrene nakon optimizacije postojeće terapije obuhvataju sljedeće:

**Kombinovana velika doza IKS-LABA:** ovo se može razmotriti kod odraslih i adolescenata, ali povećanje IKS doze uglavnom daje malu dodatnu korist (242), a postoji i povećan rizik od nuspojava, uključujući supresiju nadbubrežne žlijezde (243).

Visoka doza se preporučuje samo na probnoj osnovi tokom 3–6 mjeseci kada se dobra kontrola astme ne može postići srednjom dozom IKS plus LABA i / ili trećim kontrolorom (npr. LTRA ili teofilinom sa produženim oslobađanjem) (244).

**Tiotropijum** (muskarinski antagonist dugog djelovanja) kod pacijenata starijih od 6 godina čija astma nije dobro kontrolisana IKS-LABA. Dodatak tiotropijuma (uglavnom 5 mg jednom dnevno) skromno poboljšava rad pluća, smanjuje rizik od egzacerbacija i potrebe za oralnim kortikosteroidima (245).

**Azitromicin** (tri puta nedeljno) za odrasle pacijente sa perzistentnom simptomatskom astmom uprkos umjereno visokoj dozi IKS i LABA redukovao je egzacerbacije eozinofilne i neeozenofilne astme, te poboljšao kvalitet života (246).

Prije nego što se razmotri dodatna terapija azitromicinom kod odraslih pacijenata sa nekontrolisanom ili teškom astmom, treba provjeriti EKG (QTc), uraditi analizu sputuma na atipične mikobakterije i uzeti u obzir rizik od povećane antimikrobne rezistencije.

**Anti-IgE lijekovi (omalizumab)** za pacijente starije od 6 godina sa umjerenom ili ozbiljnom alergijskom astmom koja je nekontrolisana na tretmanu koraka 4–5 (247).

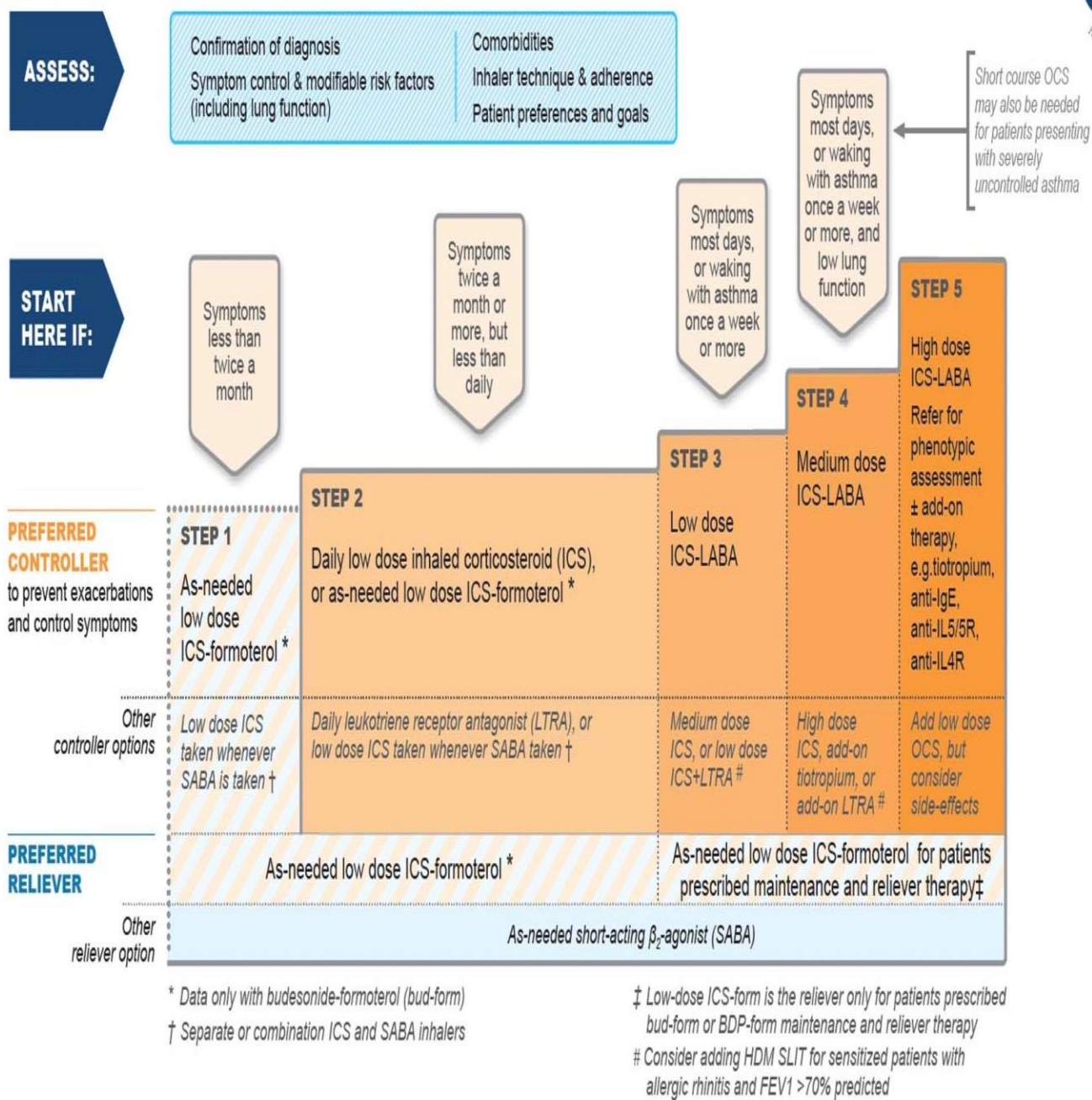
**Anti-interleukin-5/5R lijekovi** (potkožni mepolizumab za pacijente starije od 6 godina; intravenski reslizumab u dobi od 18 godina) ili liječenje anti-interleukin 5 receptorima (potkožni benralizumab u dobi do 12 godina), teške eozinofilne astme koja je nekontrolisana na tretmanu koraka 4–5 (248).

**Anti-interleukin-4R alfa lijekovi** (potkožni dupilumab) za pacijente starije od 12 godina sa teškom astmom tipa 2 ili kojima je potrebno liječenje održavanjem OKS (249).

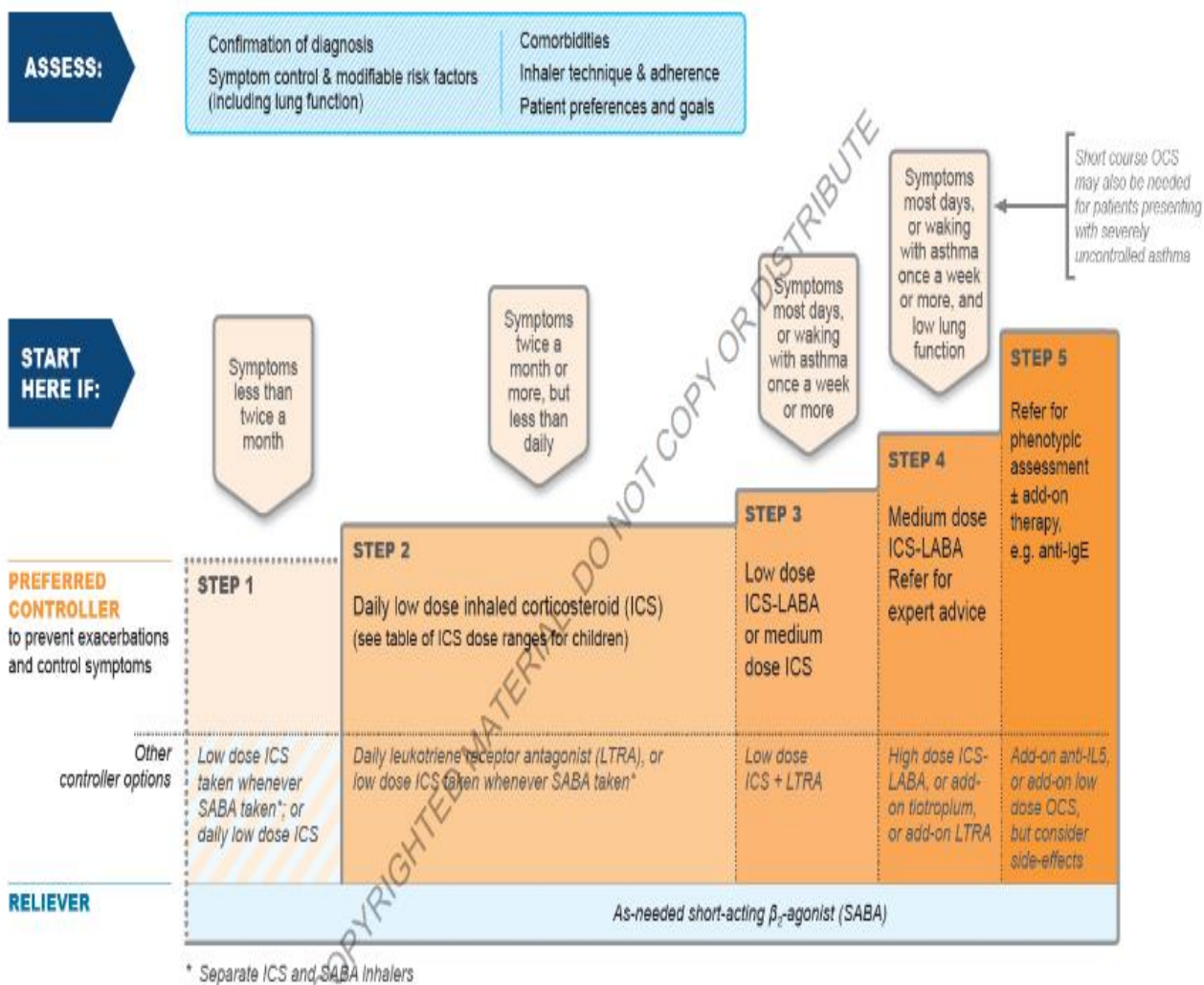
**Tretman voden prisustvom eozinofila u sputumu**, kod odraslih osoba sa perzistirajućim simptomima i / ili pogoršanjem uprkos visokim dozama IKS ili IKS-LABA, liječenje se može prilagoditi na osnovu eozinofilije ( $> 3\%$ ) u indukovanom ispljuvaku. Kod teške astme, ova strategija dovodi do smanjenih egzacerbacija i / ili nižih doza IKS (250).

**Liječenje bronhijalnom termoplastikom** može se razmotriti kod nekih odraslih pacijenata sa teškom astmom (251). Dugoročni efekti u poređenju sa kontrolnim pacijentima, uključujući funkciju pluća, nisu poznati.

**Oralni kortikosteroidi** u niskoj dozi ( $\leq 7,5\text{mg}$  / dan ekvivalent prednizona), mogu biti efikasni za neke odrasle osobe sa teškom astmom, ali su često povezani sa značajnim neželjenim efektima. Treba ih uzeti u obzir samo za odrasle osobe sa lošom kontrolom simptoma i / ili čestim pogoršanjima uprkos dobroj tehnici inhaliranja i pridržavanja tretmana iz koraka 4.



Slika 3. Koraci u liječenju astme kod odraslih i adolescenata



ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting  $\beta_2$ -agonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; OCS: oral corticosteroids; SABA: short-acting  $\beta_2$ -agonist

Slika 4. Koraci u liječenju astme kod djece uzrasta od 6-11 godina

#### 4.4. Tretman akutnog blagog do umjerenog pogoršanja astme

Uzimanje kratke fokusirane istorije i odgovarajući fizički pregled trebalo bi vršiti uporedo sa brzim započinjanjem terapije. Ako pacijent pokaže znakove teškog ili po život opasnog pogoršanja, potrebno je započeti liječenje SABA-om, kiseonikom i sistemskim kortikosteroidima, dok se ne organizuje hitan transfer na viši referentni nivo.

Blaža pogoršanja obično se mogu liječiti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, zavisno od resursa i stručnosti.

*Istorija bolesti treba da obuhvati:*

- Vrijeme početka i uzroka (ako je poznat) sadašnjeg pogoršanja;
- Težinu simptoma astme, uključujući bilo kakvo ograničavanje svakodnevnih aktivnosti, vježbanja ili ometanje normalnog sna;
- Bilo koji simptom anafilaksije;
- Bilo koji faktor rizika za smrt povezanu sa astmom;
- Sve trenutne lijekovi za kontrolu bolesti i olakšavanje simptoma, uključujući propisane doze i uređaje za inhalaciju, obrazac pridržavanja te odgovor na trenutnu terapiju.

*Fizikalni pregled treba da procijeni:*

- Znakove pogoršanja i vitalne znakove (npr. nivo svijesti, temperaturu, puls, frekvenciju disanja, krvni pritisak, sposobnost izgovaranja rečenica, upotrebu pomoćnih mišića);
- Znakove alternativnih stanja koja mogu objasniti akutno disanje (npr. srčani zastoj, inducibilna opstrukcija grkljana, inhalirano strano tijelo ili plućna embolija).

*Objektivna mjerenja*

- Pulsna oksimetrija - nivo zasićenosti <90% kod djece ili odraslih signalizira potrebu za agresivnom terapijom.
- PEF kod pacijenata starijih od 5 godina.

Glavna inicijalna terapija uključuje ponavljajuće davanje inhalacionih bronhodilatatora kratkog djelovanja, rano uvođenje sistemskih kortikosteroida i suplementaciju kiseonikom sa kontrolisanim protokom (252). Cilj je brzo ublažavanje opstrukcije protoka vazduha i hipoksemije, otklanjanje inflamatornog procesa i spriječavanje recidiva.

### 1. Inhalacioni kratkodjelujući beta2-agonisti

Za blage do umjerene egzacerbacije, savjetovano je davanje inhalacionog SABA (od 4–10 inhalacija svakih 20 minuta tokom prvih sat vremena) kao efikasan način za postizanje brzog ukidanja ograničenja protoka vazduha (253).

Nakon prvog sata potrebna doza SABA varira od 4–10 inhalacija svaka 3-4 sata ili 6–10 udisaja na svakih 1-2 sat, a po potrebi i češće.

Nije potreban dodatni SABA ako postoji dobar odgovor na početni tretman (npr. PEF > 60–80% predviđenog ili ličnog najboljeg za 3-4 sata).

### 2. Terapija kiseonikom

Terapiju kiseonikom treba titrirati pulsnom oksimetrijom da bi se održala zasićenost na 93–95% (94–98% za djecu od 6–11 godina). Kod hospitalizovanih pacijenata sa astmom kontrolisana ili titrovana terapija kiseonikom povezana je sa manjom smrtnošću i boljim terapijskim ishodom (254).

### 3. Sistemski kortikosteroidi

OKS treba davati odmah, preporučena doza za odrasle je 1 mg prednizolona / kg / dan, do najviše 50 mg / dan, a 1-2 mg / kg / dan za djecu od 6-11 godina do najviše 40 mg / dan.

OKS terapija se obično treba nastaviti 5–7 dana kod odraslihi 3-5 dana kod djece (255). Pacijente treba savetovati o uobičajenim nuspojavama, uključujući poremećaj sna, pojačan apetit, refluks i promjene raspoloženja.

#### 4. Lijekovi za kontrolu bolesti

Pacijentima kojima su već propisani kontrolni lijekovi treba pružiti savjet o povećanju doze za naredne 2–4 nedjelje, dok oni koji ih nisu uzimali, treba da započnu sa redovnom terapijom IKS-om, jer liječenje monoterapijom SABA više nije preporučljivo.

#### 5. Antibiotici

Dokazi ne podržavaju rutinsku upotrebu antibiotika u liječenju akutnih egzacerbacija astme osim ako ne postoje snažni dokazi o infekciji pluća (npr. groznica i gnojni ispljuvak ili radiografski dokaz pneumonije) (256).

Tokom liječenja, pacijente treba pomno nadgledati i liječenje titrovati u skladu sa njihovim odgovorom. One koji imaju znakove ozbiljnog ili po život opasnog pogoršanja, koji se ne odazovu liječenju ili se stanje nastavi pogoršavati, treba odmah prebaciti u ustanovu za akutnu njegu. Dodatni tretman treba da se nastavi sve dok PEF ili FEV1 ne dostignu plato ili (u idealnom slučaju) da se vrate na početne vrijednosti. Tada se može donijeti odluka da li pacijenta poslati kući ili prebaciti na viši referentni nivo.

#### **4.5. Tretman akutnog teškog pogoršanja astme**

Teška pogoršanja astme su po život opasna stanja, koja zahtijevaju hitan medicinski tretman i zbrinjavanje. Uzimanje kratke istorije i fizikalni pregled treba vršiti uporedo sa brzim započinjanjem terapije.

Sljedeći tretmani se obično primjenjuju istovremeno za postizanje brzog poboljšanja:

### 1. Kiseonik

Da bi se postigla zasićenost arterijskim kiseonikom od 93–95% (94–98% za djecu 6–11 godina), kiseonik treba davati preko nosnih kanila ili maski. U teškim egzacerbacijama, kontrolisana terapija kiseonikom sa malim protokom koja koristi pulsnu oksimetriju za održavanje zasićenja na 93–95% povezana je sa boljim fiziološkim ishodima u poređenju sa terapijom visokim koncentracijama (100%) (257).

### 2. Inhalacioni kratkodjelujući beta2-agonisti

### 3. Epinefrin

Intramuskularni epinefrin (adrenalin) je indikovani pored standardne terapije za akutnu astmu povezanu sa anafilaksijom i angioedemom, njegova upotreba rutinski u drugim stanjima nije opravdana.

### 4. Sistemska kortikosteroida

Sistemska kortikosteroida dovode do brze rezolucije pogoršanja i sprečavaju relaps, a u akutnim stanjima treba ih koristiti u svim, osim blažim pogoršanjima, kod odraslih, adolescenata i djece od 6-11 godina (258). Kad god je moguće, davati ih u roku od jednog sata od prezentacije simptoma (259). Primjena sistemskih kortikosteroida je posebno važna u sljedećim okolnostima:

- Kada početnim SABA tretmanom ne postignemo trajno poboljšanje simptoma;
- Ukoliko se pogoršanje razvilo u pacijenata na OKS terapiji;
- Pacijent ima istoriju prethodnih pogoršanja koja su dobro reagovala na sistemske kortikosteroide.

*Način primjene:* oralna primena je jednako efikasna kao i intravenska, ali je oralni put poželjniji jer je brži, manje invazivan i jeftiniji (260). OKS-u je potrebno najmanje 4 sata da bi omogućio kliničko poboljšanje. Intravenski kortikosteroidi se mogu primjenjivati kada su pacijenti previše

dispneični da bi gutali; ako pacijent povraća; ili kada pacijentima treba neinvazivna ventilacija ili intubacija.

*Doziranje:* dnevne doze OKS ekvivalentne 50 mg prednizolona kao jedna jutarnja doza, ili 200 mg hidrokortizona u podijeljenim dozama, obično se koriste za odrasle. Za decu je predložena OKS doza od 1-2 mg / kg do maksimalno 40 mg / dan (261).

*Trajanje:* Nedavna istraživanja pokazuju da se terapija od 5-7 dana pokazala jednako efikasnom kao 14-dnevni tretman (262), dok se kod djece 3-5 dana smatra dovoljnim za većinu.

## 5. Inhalacioni kortikosteroidi

Za liječenje napada astme se ne prepioručuju:

- sedativi ( treba ih striktno izbjegavati),
- mukolitička sredstva,
- respiratorna fizikalna terapija,
- hidriranje velikom količinom vode.

### *Kriterijumi za hospitalizaciju*

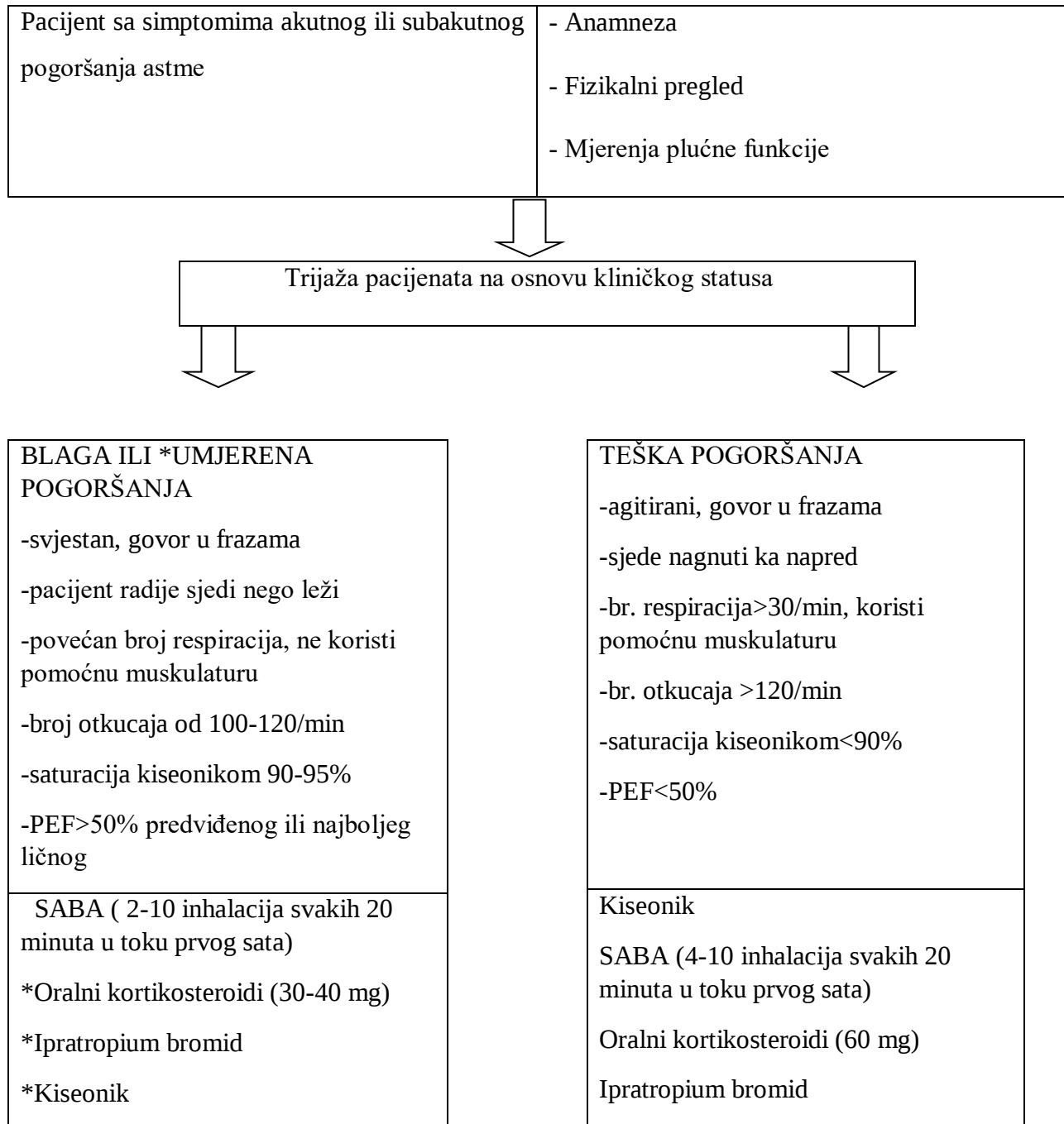
#### A) Spirometrijski nalazi (263):

- Ako je FEV1 ili PEF prije tretmana <25%, a poslije tretmana <40% predviđenog ili najboljeg ličnog, preporučuje se hospitalizacija.
- Ako je plućna funkcija poslije liječenja 40–60% predviđene fiziološke, u obzir treba uzeti i faktore rizika.

#### B) Ostali faktori povezani sa povećanom vjerovatnoćom potrebe za prijemom uključuju (264):

- Ženski pol, stariju životnu dob;
- Primjenu više od osam beta2-agonističkih inhalacija u prethodna 24 sata;

- Težina pogoršanja (npr. potreba za oživljavanjem ili brza medicinska intervencija po dolasku, brzina disanja > 22 udisaja/min, zasićenje kiseonikom <95%, PEF <50% predviđenog);
- Prošle anamneze ozbiljnih egzacerbacija (npr. intubacije).



Dijagram 2. Tretman akutnih pogoršanja astme

## 5. Zaključak

Astma je hronična upalna bolest disajnih puteva izrazito komplikovane etiologije, koju karakterišu varijabilni i ponavljajući simptomi. Glavne karakteristike astme su opstrukcija i upala disajnih puteva, te bronhalna preosjetljivost. Primarni simptomi astme su suhi kašalj, osjećaj nedostatka vazduha uz čujno disanje poput piskanja, stezanje u grudnom košu. Kako bi se postigla kontrola astme potrebno je odabrati odgovarajuće lijekove i individualno ih dozirati, usvojiti dugoročni pristup liječenju, liječiti akutne napade, otkriti i izbjegavati faktore koji pogoršavaju astmu, liječiti komorbiditete, pratiti i prilagođavati terapiju prema težini simptoma. Adekvatnost propisane terapije se u početku treba razmotriti svaka 2-3 mjeseca. Pristup je individualan te se može dogoditi da se terapija u početku češće mijenja. Inhalatorna terapija je najdjelotvorniji oblik terapije jer lijek dospijeva direktno u pluća čime se izbjegavaju efekti lijeka na druge organe. Tako je moguće primijeniti puno manju dozu lijeka uz postizanje jednakog terapijskog učinka kao nakon primjene veće doze u obliku tableta. Lijekovi se primjenjuju udisanjem iz posebnih spremnika (inhalera) za što je potrebno usvojiti pravilnu tehniku primjene. Inhalatorni kortikosteroidi su najvažnija temeljna terapija u svim dobnim skupinama jer su najučinkovitiji u liječenju trajne astme. Sistemske kortikosteroidi se najčešće primjenjuju u terapiji egzacerbacija. Agonisti  $\beta$ 2-adrenergičkih receptora dijele se na brzodjelujuće i dugodjelujuće. Salbutamol je glavni lijek za simptomatsku terapiju astme, ali prema najnovijim GINA smjernicama, monoterapija brzodjelujućim  $\beta$ 2-agonistima se više ne preporučuje. Dugodjelujući  $\beta$ 2-agonisti se uvijek primjenjuju u kombinaciji sa inhalatornim kortikosteroidima. Antagonisti muskarinskih receptora, modifikatori leukotriena, teofilin i kromolini se uglavnom ne primjenjuju kao samostalna, već kao dodatna terapija kada se uspješna kontrola bolesti ne može postići inhalatornim kortikosteroidima. Monoklonska antitijela koriste se za liječenje određenih fenotipova teške refraktorne astme koji ne odgovaraju na terapiju kortikosteroidima i drugim temeljnim lijekovima. Cilj svake terapije je dovesti pacijenta u fazu da nema simptome ili ima najmanje moguće simptome. Svi pacijenti s astmom moraju biti edukovani o načinima samopomoći, mogućnostima uzimanja dodatne doze lijeka, maksimalnom broju doza koje mogu uzeti u 24 sata.

## 6. Reference

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017;5:691-706.
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
- Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, International Study of A, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476-83.
- To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, Boulet LP. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204.
4. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758-66.
5. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017;5:691-706.
6. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736-88.
7. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.

8. Ernst R. Indirect costs and cost-effectiveness analysis. *Value Health* 2006;9:253-61.9.
9. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, Gerzeli S, Marinoni A, Olivieri M, Pirina P, et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:189-98
10. Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-62.
11. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46.
12. Ober C, Yao T-C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev* 2011;242:10-30.
13. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, Gauderman WJ, Gignoux CR, Graves PE, Himes BE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nature Genetics* 2011;43:887-92
14. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:70-7.
15. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, Meyers DA, et al. Genetic susceptibility to asthma--bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995;333:894-900.
16. Levin AM, Mathias RA, Huang L, Roth LA, Daley D, Myers RA, Himes BE, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies for serum total IgE in diverse study populations. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1176-84
17. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, Cookson WOC, Altmuller J, Ang W, Barr RG, et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet* 2018;50:42-53.
18. Shrine N, Portelli MA, John C, Soler Artigas M, Bennett N, Hall R, Lewis J, et al. Moderate-to-severe asthma in individuals of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2019;7:20-34.

19. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364:1505-12.
20. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.
21. In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, Finn PW, Silverman EK, Silverman ES, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997;99:1130-7.
22. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985;75:859-68.
23. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:19.
24. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
25. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
26. den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, de Jongste JC, Anessi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, Beardsmore CS, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1026-35.
27. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-6. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy* 2013;43:8-21
28. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy* 2013;43:8-21
29. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, Lemiere C, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179:1121-31.

30. Gao YH, Zhao HS, Zhang FR, Gao Y, Shen P, Chen RC, Zhang GJ. The relationship between depression and asthma: A meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2015;10:e0132424.
31. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22
32. Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, Genard G, Lanteaume A, Toumi M, Faraj F, et al. Altitude and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:983-6.
33. Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, Genard G, Lanteaume A, Toumi M, Faraj F, et al. Altitude and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:983-6.
34. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, Mitchell H, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
35. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, Maestrelli P, et al. Guidelines for the management of work-related asthma.[Erratum appears in *Eur Respir J*. 2012 Jun;39(6):1553]. *Eur Respir J* 2012;39:529-45.
36. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
37. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
38. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22:364-73.

39. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, Maestrelli P, et al. Guidelines for the management of work-related asthma.[Erratum appears in Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1553]. Eur Respir J 2012;39:529-45.
40. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, Yuhong Z. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. Environ Res 2017;159:519-30
41. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, Gustafsson PM. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. Thorax 2010;65:1045-52.
42. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? J Allergy Clin Immunol 2010;125:1202-5.
43. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, Gustafsson PM. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. Thorax 2010;65:1045-52.
44. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? J Allergy Clin Immunol 2010;125:1202-5.
45. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet 1999;354:541-5
46. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, Britton JR, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. Pediatrics 2012;129:735-44.
47. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. N Engl J Med 1998;339:1194-200
48. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Thorax 2002;57:226-30.

49. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:783-90.
50. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-11
51. Boulet LP, FitzGerald JM, McIvor RA, Zimmerman S, Chapman KR. Influence of current or former smoking on asthma management and control. *Can Respir J* 2008;15:275-9.
52. Westerhof GA, de Groot JC, Amelink M, de Nijs SB, Ten Brinke A, Weersink EJ, Bel EH. Predictors of frequent exacerbations in (ex)smoking and never smoking adults with severe asthma. *Respir Med* 2016;118:122-7
53. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo CA, Jr., Gillman MW, et al. Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1373-82
54. Maslova E, Granstrom C, Hansen S, Petersen SB, Strom M, Willett WC, Olsen SF. Peanut and tree nut consumption during pregnancy and allergic disease in children-should mothers decrease their intake? Longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:724-32
55. Maslova E, Strom M, Oken E, Campos H, Lange C, Gold D, Olsen SF. Fish intake during pregnancy and the risk of child asthma and allergic rhinitis - longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort. *Br J Nutr* 2013;110:1313-25.
56. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1238-48.
57. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-17.
58. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:724-33.e1-30.

59. Chawes BL, Bonnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadottir E, Schoos AM, Wolsk HM, et al. Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring: A randomized clinical trial. *Jama* 2016;315:353-61.
60. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, Sandel M, et al. Effect of prenatal supplementation with Vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: The VDAART randomized clinical trial. *Jama* 2016;315:362-70
61. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, Simpson JA, Matheson M, Heinrich J, Lowe AJ. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2015;100:81-9.
62. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, Axelrad C, et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2010;341:c4616
63. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.
64. Drazen JM. Asthma: the paradox of heterogeneity. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1200-1.
65. Demarche S, Schleich F, Henket M, Paulus V, Van Hees T, Louis R. Detailed analysis of sputum and systemic inflammation in asthma phenotypes: are paucigranulocytic asthmatics really non-inflammatory? *BMC Pulm Med* 2016;16:46
66. . Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:724-33.e1-30.
67. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 2012;18:693-704.
68. Olivera A, Beaven MA, Metcalfe DD. Mast cells signal their importance in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:381-93.
69. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13:9-22.

70. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, Hargreave FE, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
71. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
72. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
73. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
74. Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells. *Nat Rev Immunol* 2010;10:838-48.
75. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, Huang C, Oliveria JP, O'Byrne PM, Gauvreau GM, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:75-86.
76. Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet* 2010;376:835-43.
77. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. *Immunity* 2019;50:975-91.
78. Yang M, Kumar RK, Hansbro PM, Foster PS. Emerging roles of pulmonary macrophages in driving the development of severe asthma. *J Leukoc Biol* 2012;91:557-69.
79. Macdowell AL, Peters SP. Neutrophils in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:464-8.
80. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev* 2011;242:31-50.
81. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, Zhou YX, et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0138146.
82. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018;391:783-800.

83. Saunders R, Kaul H, Berair R, Gonem S, Singapuri A, Sutcliffe AJ, Chachi L, et al. DP2 antagonism reduces airway smooth muscle mass in asthma by decreasing eosinophilia and myofibroblast recruitment. *Sci Transl Med* 2019;11
84. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev* 2011;242:31-50.
85. Siddiqui S, Sutcliffe A, Shikotra A, Woodman L, Doe C, McKenna S, Wardlaw A, et al. Vascular remodeling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:813-9.
86. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998;50:515-96.
87. Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1002-14.
88. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2008;118:3546-56.
89. Nelson HS. Prospects for antihistamines in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S96-100.
90. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H, Pavord ID, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest* 2010;138:682-92.
91. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:451-62.
92. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, Lemanske RF, Jr., et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunology* 2011;127:355-60.
93. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.
94. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, Holgate S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011;364:2006-15.
95. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-17

96. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:451-62.
97. Duong HT, Erzurum SC, Asosingh K. Pro-angiogenic hematopoietic progenitor cells and endothelial colony-forming cells in pathological angiogenesis of bronchial and pulmonary circulation. *Angiogenesis* 2011;14:411-22.
98. Berair R, Hartley R, Mistry V, Sheshadri A, Gupta S, Singapuri A, Gonem S, et al. Associations in asthma between quantitative computed tomography and bronchial biopsy-derived airway remodelling. *Eur Respir J* 2017;49.
99. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010;363:2233-47.
100. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD, Raymond WW, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest* 2018;128:997-1009.
101. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, Holgate S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011;364:2006-15.
102. Persson EK, Verstraete K, Heyndrickx I, Gevaert E, Aegerter H, Percier JM, Deswarte K, et al. Protein crystallization promotes type 2 immunity and is reversible by antibody treatment. *Science* 2019;364.
103. Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy* 2004;59:1139-52.
104. Sutcliffe A, Hollins F, Gomez E, Saunders R, Doe C, Cooke M, Challiss RA, et al. Increased nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 expression mediates intrinsic airway smooth muscle hypercontractility in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:267-74.
105. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1699-705.

106. Siddiqui S, Sutcliffe A, Shikotra A, Woodman L, Doe C, McKenna S, Wardlaw A, et al. Vascular remodeling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:813-9.
107. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:451-62.
108. Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy* 2004;59:1139-52.
109. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemiere C, Field SK, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017;317:269-79.
110. Stanetić K. Astma. U: Tešanović G. i saradnici. Porodična medicina. Medicinski fakultet Banja Luka. Banja Luka: 2014.
111. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15:20-34.
112. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e70-e88.
113. Tse SM, Gold DR, Sordillo JE, Hoffman EB, Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Fuhlbrigge AL, et al. Diagnostic accuracy of the bronchodilator response in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:554-9.e5
114. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68
115. Tse SM, Gold DR, Sordillo JE, Hoffman EB, Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Fuhlbrigge AL, et al. Diagnostic accuracy of the bronchodilator response in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:554-9.e5

116. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
117. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004;59:922-4.
118. Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC, Hyldebrandt N, Mostgaard G, Oxhøj H. Evaluation of peak expiratory flow variability in an adolescent population sample. The Odense Schoolchild Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:598-603.
119. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
120. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1320-5.
121. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
122. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, Storms WW, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-27.
123. Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:371-8.
124. Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:371-8.
125. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, Dolovich J, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:866-9.

126. Djukanovic R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J* 2002;20:1s-52s
127. Macdowell AL, Peters SP. Neutrophils in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:464-8
128. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:64-72.
129. Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Craig TJ, et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:720-7.
130. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, Chang AB. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199-208.
131. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, Bel EH, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:290-300.
132. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin A-C, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15.
133. Wang D, Wang Y, Liang H, David JE, Bray CL. Race and ethnicity have significant influence on fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:272-7.e1
134. Price DB, Buhl R, Chan A, Freeman D, Gardener E, Godley C, Gruffydd-Jones K, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:29-39
135. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, Sicherer S, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-148.

136. McLean S, Protti D, Sheikh A. Telehealthcare for long term conditions. *BMJ* 2011;342:d120
137. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, Serra M, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-8.
138. Juniper EF, Svensson K, O'Byrne PM, Barnes PJ, Bauer CA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. *Eur Respir J* 1999;14:1038-43.
139. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:890-9.
140. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, Erwin PJ, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:724-9.
141. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19-24.
142. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:798-803.
143. Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006;100:1297-306.
144. Juniper EF, Price DB, Stampone PA, Creemers JP, Mol SJ, Fireman P. Clinically important improvements in asthma-specific quality of life, but no difference in conventional clinical indexes in patients changed from conventional beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extrafine beclomethasone dipropionate. *Chest* 2002;121:1824-32.
145. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy* 2006;61:518-26.

146. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest* 2004;126:213-9.
147. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:798-803.
148. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1992;5:1068-74.
149. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax* 1993;48:233-8.
150. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:827-32.
151. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337:8-14.
152. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998;12:130-5.
153. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675-8.
154. Bahceciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, Kodalli N, Barlan IB, Basaran MM. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:215-8.
155. McKeever T, Harrison TW, Hubbard R, Shaw D. Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in people with asthma: a case-control study. *Chest* 2013;144:1788-94.
156. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.

157. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Ciufo R, Novak R, McFadden ER, Jr. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998;339:141-6.
158. Attersfield AE, Lofdahl CG, Postma DS, Eivindson A, Schreurs AG, Rasidakis A, Ekstrom T. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:257-61
159. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
160. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Kraft M, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2583-93
161. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, Ferrer M. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD006924.
162. Dicipinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma* 2002;39:291-7.
163. Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, Kher SR, Schmid CH, Balk EM. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:756-67.
164. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003137.
165. Watkins PB, Dube LM, Walton-Bowen K, Cameron CM, Kasten LE. Clinical pattern of zileuton-associated liver injury: results of a 12-month study in patients with chronic asthma. *Drug Saf* 2007;30:805-15.

166. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE, Dube T, Go AS, Buist AS, Chan KA, et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:620-6.
167. Schumock GT, Stayner LT, Valuck RJ, Joo MJ, Gibbons RD, Lee TA. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:368-75.
168. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
169. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
170. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;Cd011438.
171. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, Boushey HA, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-26.
172. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
173. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
174. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009;39:788-97.
175. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, Yancey SW, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: A multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther* 2016;38:2058-70.e1.

176. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine* 2018;378:2486-96.
177. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, Hicks M, Aburahma A, Hamid K, Bachuwa G, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma* 2018;56:1110-9.
178. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
179. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000195.
180. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341:324-7.
181. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1515-26.
182. Kew KM, Undela K, Kotortsi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd002997.
183. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, Jenkins C, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659-68.
184. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, Verleden G, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-9.
185. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008418.

186. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997;35:1-4
187. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
188. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax* 2002;57:880-4.
189. Reddel HK, Ampon RD, Sawyer SM, Peters MJ. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey. *BMJ open* 2017;7:e016688.
190. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Selroos O, Sovijarvi A, et al. Comparison of a b2- agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388-92.
191. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting  $\beta$ -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2012;109:403-7.
192. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, Blais L, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604-10.
193. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
194. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
195. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740-6.
196. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:901-6.

197. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high- dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-8.
198. Baba K, Sakakibara A, Yagi T, Niwa S, Hattori T, Koishikawa I, Yoshida K, et al. Effects of theophylline withdrawal in well-controlled asthmatics treated with inhaled corticosteroid. *J Asthma* 2001;38:615-24.
199. Tee AK, Koh MS, Gibson PG, Lasserson TJ, Wilson AJ, Irving LB. Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001281.
200. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002742.
201. Ahn HC, Lee YC. The clearance of theophylline is increased during the initial period of tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:587-91.
202. Van Ganse E, Kaufman L, Derde MP, Yernault JC, Delaunois L, Vincken W. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J* 1997;10:2216-24.
203. Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* 1998;92:1059-65.
204. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
205. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:509-14.
206. Jakobsson T, Croner S, Kjellman NI, Pettersson A, Vassella C, Bjorksten B. Slight steroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin in children and adolescents with moderately severe bronchial asthma. *Allergy* 1994;49:413-20.
207. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:521-35

208. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-9.
209. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, Raissy HH, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012;367:904-12.
210. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:Cd009878
211. Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC, Group CR. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics* 2008;122:e53-61.
212. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. . *N Engl J Med* 2000;343:1054-63
213. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996;348:27-9.
214. Raissy HH, Sternberg AL, Williams P, Jacobs A, Kelly HW, Group CR. Risk of cataracts in the Childhood Asthma Management Program Cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:389-92, 92.e1-4.
215. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
216. Shaw L, al-Dlaigan YH, Smith A. Childhood asthma and dental erosion. *J Dent Child* 2000;67:102-6, 82.
217. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lasserson TJ. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002885.

218. Nassif EG, Weinberger M, Thompson R, Huntley W. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1981;304:71-5.
219. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:297-301.
220. Kuusela AL, Marenk M, Sandahl G, Sanderud J, Nikolajev K, Persson B. Comparative study using oral solutions of bambuterol once daily or terbutaline three times daily in 2-5-year-old children with asthma. Bambuterol Multicentre Study Group. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:194-201.
221. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H, Pavord ID, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest* 2010;138:682-92
222. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:451-62.
223. Mazenq J, Dubus JC, Gaudart J, Charpin D, Viudes G, Noel G. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: A classification and regression tree approach. *Respir Med* 2017;132:1-8.
224. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax* 2002;57:880-4.
225. Reddel HK, Ampon RD, Sawyer SM, Peters MJ. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey. *BMJ Open* 2017;7:e016688.
226. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Selroos O, Sovijarvi A, et al. Comparison of a b2- agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388-92
227. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones P, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD003135
228. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.

229. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
230. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD002314
231. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, Reiss TF. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1549-58
232. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singular); advises restricting use for allergic rhinitis. FDA, 2020. (Accessed 04 March 2020, 2020, at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.)
233. Sumino K, Bacharier LB, Taylor J, Chadwick-Mansker K, Curtis V, Nash A, Jackson-Triggs S, et al. A pragmatic trial of symptom-based inhaled corticosteroid use in African-American children with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:176-85.e2.
234. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD005307.
235. Cates CJ, Schmidt S, Ferrer M, Sayer B, Waterson S. Inhaled steroids with and without regular salmeterol for asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD006922.
236. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, Ljorring C, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *Jama* 2016;315:1715-25.
237. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.

238. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaledsteroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*2010;CD005533.
240. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaledbudesonide plus theophylline and high- dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-8.
241. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, et al. International ERS/ATS Guidelines onDefinition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014.
242. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, et al. Significant variability inresponse to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
243. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematicreview and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2171-80.
244. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receivinghigh-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-85.
245. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonistsand inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*2016;Cd011721.
246. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, Verleden G, et al. Azithromycin forprevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial.*Thorax* 2013;68:322-9.
247. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *CochraneDatabase Syst Rev* 2014;1:CD003559.

248. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
249. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, Hicks M, Aburahma A, Hamid K, Bachuwa G, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma* 2018;1-10.
250. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:Cd005603.
251. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014.
252. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Jr., Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:730-4.
253. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
254. Chien JW, Ciuffo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, McFadden ER, Jr. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000;117:728-33.
255. Chang AB, Clark R, Sloots TP, Stone DG, Petsky HL, Thearle D, Champion AA, et al. A 5-versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. *Med J Aust* 2008;189:306-10.
256. Normansell R, Sayer B, Waterson S, Dennett EJ, Del Forno M, Dunleavy A. Antibiotics for exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:Cd002741.
257. Chien JW, Ciuffo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, McFadden ER, Jr. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000;117:728-33.

258. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. Cochrane Database Syst Rev 2000;2.
259. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD000195.
260. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? JAMA 1988;260:527-9.
261. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. Chest 2002;122:624-8.
262. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, Katakami N, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. Intern Med 2000;39:794-7.
263. Grunfeld A, FitzGerald J. Discharge considerations for adult asthmatic patients treated in emergency departments. Can Respir J 1996;3:322 - 7.
264. Pollack CV, Jr., Pollack ES, Baren JM, Smith SR, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA, et al. A prospective multicenter study of patient factors associated with hospital admission from the emergency department among children with acute asthma. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:934-40.

Izvori slika:

1. Slika 1.

<https://d3i71xaburhd42.cloudfront.net/e71c115d60f6c2a1ad44ac99045422c9926dcd4f/6-Figure1-1.png>

2. Slika 2.

<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/airway-muscle>

3. Slika 3.

<https://www.guidelines.co.uk/respiratory/gina-strategy-2020-management-of-asthma/455344.article>

4. Slika 4

<https://www.guidelines.co.uk/respiratory/gina-strategy-2020-management-of-asthma/455344.article>