

Usporedba statusa kontrole astme između pacijenata na standardnoj i biološkoj terapiji

Srdoč Špoljarić, Rina

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:733515>

Rights / Prava: [Attribution 3.0 Unported](#)/[Imenovanje 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-18**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ
SESTRINSTVO-MENADŽMENT U SESTRINSTVU

Rina Srdoč Špoljarić

USPOREDBA STATUSA KONTROLE ASTME IZMEĐU PACIJENATA NA
STANDARDNOJ I BIOLOŠKOJ TERAPIJI: rad s istraživanjem

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF HEALTH STUDIES
GRADUATE UNIVERSITY STUDY OF
NURSING HEALTHCARE MANAGEMENT

Rina Srdoč Špoljarić

COMPARISON OF ASTHMA CONTROL STATUS BETWEEN PATIENTS ON
STANDARD AND BIOLOGICAL THERAPY: research

Final thesis

Rijeka, 2023.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Tanja Grubić Kezele, dr. med.

Diplomski rad obranjen je dana 04. rujan 2023 na Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Gordana Starčević Klasan, dr. med.
2. mr. sc. Ariana Fužinac Smojver, dr. med.
3. izv. prof. dr. sc. Tanja Grubić Kezele, dr. med.

Izvješće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podaci o studentu:

Sastavnica		Fakultet zdravstvenih studija Rijeka
Studij	Sveučilišni diplomski studij Sestrinstvo-menadžment u sestrinstvu	
Vrsta studentskog rada	Diplomski rad	
Ime i prezime studenta	Rina Srdoč Špoljarić	
JMBAG	2221015	

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	UČINKOVITOST LIJEČENJA GLOBALNE RESPIRATORNE INSUFICIJENCIJE TERAPIJOM KLASIČNE PRIMJENE KISIKA I NEINVAZIVNE VENTILACIJE
Ime i prezime mentora	Izv. prof. dr. sc. Tanja Grubić Kezele, dr. med.
Datum predaje rada	01.07.2023.
Identifikacijski br. podneska	2140125003
Datum provjere rada	01.08.2023.
Ime datoteke	DIPLOMSKI RAD RINA SRDOČ ŠPORALJIĆ
Veličina datoteke	1.54 M
Broj znakova	75513
Broj riječi	12255
Broj stranica	66

Podudarnost studentskog rada:

Podudarnost (%)	3%
Internet	<1%
Publikacije	3%

Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	Pozitivno
Datum izdavanja mišljenja	DA
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	DA
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	/
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	/

Datum

Potpis mentora

15.07.2023.

ZAHVALA

Zahvaljujem prije svega mentorici izv. prof. dr. sc. Tanja Grubić Kezele, dr. med. na izuzetnom trudu, pomoći i strpljenju. Njezina profesionalnost i predanost uvelike je doprinijela izradi ovoga rada. Nadalje, htjela bi se zahvaliti svim profesorima i profesoricama tijekom mogeg obrazovanja na usmjeravanju i podršci. Zahvaljujem se kolegama i kolegicama s posla na razumijevanju i pomoći prilikom pohađanja diplomskog studija. Za kraj htjela bi se zahvaliti i svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom cijelog studiranja, a posebice za vrijeme izrade diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Etiologija	3
1.2. Patologija i patofiziologija	4
1.2.1. Atopija	4
1.2.2. Upale dišnih puteva	4
1.2.3. Rana i kasna faza reakcije	6
1.2.4. Opstrukcija dišnih puteva	7
1.3. Egzacerbacije astme	8
1.4. Kontrola astme	9
1.4.1. GINA smjernice za liječenje astme	11
1.4.2. Standardna terapija astme	13
1.4.3. Biološka terapija	15
2. CILJ I HIPOTEZA	18
3. ISPITANICI I METODE	19
3.1. Ispitanici/materijali	19
3.2. Postupak i instrumentarij	19
3.3. Statistička obrada podataka	22
3.4. Etički aspekti istraživanja	22
4. REZULTATI	23
4.1. Raspodjela ispitanika liječenih standardnom terapijom prema spolu	23
4.2. Raspodjela ispitanika liječenih biološkom terapijom prema spolu	24
4.3. Raspodjela ispitanika liječenih standardnom terapijom prema dobi	25
4.4. Raspodjela ispitanika liječenih biološkom terapijom prema dobi	26
4.5. Prikaz skupina prema postotku FVC-a	27
4.6. Prikaz skupina prema postotku FEV1	28

4.7. Prikaz skupina prema omjeru FEV1/FVC	29
4.8. Prikaz skupina prema ACQ.....	30
4.10. Usporedba FVC (L) između skupina.....	32
4.11. Usporedba FVC (%) između skupina.....	33
4.12. Usporedba FEV1 (L) između skupina	34
4.13. Usporedba FEV1 (%) između skupina	35
4.14. Usporedba FEV1/FVC (%) između skupina	36
4.15. Usporedba ACQ između skupina	37
4.16. Usporedba ACT između skupina.....	38
4.17. Frekvencija normalnih vrijednosti FVC, FEV1 i FEV1/FVC u skupinama s dobrom i lošom kontrolom astme prema ACT	39
4.18. Frekvencija normalnih vrijednosti FVC, FEV1 i FEV1/FVC u skupinama s dobrom i lošom kontrolom astme prema ACQ.....	40
5. RASPRAVA.....	41
6. ZAKLJUČAK.....	44
LITERATURA.....	45
PRIVITCI.....	50
ŽIVOTOPIS.....	55

POPIS KRATICA

ACQ	<i>Asthma control questionnaire</i>
ACT	<i>Asthma control test</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FEV1	<i>Forced expiratory volume 1</i>
FVC	<i>Forced vital capacity</i>
FEV1/FVC	<i>Tiffeneau-Pinelli indeks</i>
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
ICS	<i>Inhaled corticosteroids</i>
IgE	<i>Imunoglobulin E</i>
IL-4	<i>Interleukin 4</i>
IL-5	<i>Interleukin 5</i>
IL-13	<i>Interleukin 13</i>
LABA	<i>Long-acting β-agonists</i>
LAMA	<i>Long acting muscarinic antagonists</i>
LTRA	<i>Leukotriene receptor antagonist therapy</i>
SABA	<i>Short-acting β-agonists</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-α</i>

SAŽETAK:

Uvod: Astma je upalna bolest malih dišnih puteva koja se manifestira otežanim disanjem, nedostatkom zraka, kašljem, osjećajem stezanja u prsima i piskanjem. Razlikujemo nekoliko stupnjeva astme od intermitentne astme pa sve do teške trajne astme. Standardna terapija astme najčešće obuhvaća kratkodjelujuće i dugodjelujuće β -agoniste te kortikosteroide. Kod pacijenata s teškom astmom koji unatoč maksimalnoj terapiji i dalje ne postižu dobru kontrolu bolesti uvodi se biološka terapija. Biološka terapija uključuje korištenje genetski modificiranih proteina ili antitijela kako bi se specifično utjecalo na određene komponente imunološkog sustava koji su zaslužni za upalu prisutnu kod astme.

Cilj istraživanja: Usporediti status kontrole astme (usporediti vrijednosti FEV1, FVC i FEV1/FVC i podatke iz upitnika o kontroli astme: ACT (*Asthma control test*) i ACQ (*Asthma control questionnaire*) između skupine pacijenata na standardnoj terapiji i skupine pacijenata na biološkoj terapiji.

Ispitanici i metode: 40 pacijenata s dijagnozom teške astme podijeljeno je u dvije skupine: 1) liječeni standardnom terapijom (n= 20), i 2) liječeni biološkom terapijom (n= 20). Mjerni instrumenti koji su se koristili tijekom prikupljanja podataka su vrijednosti spirometrije i upitnici za procjenu kontrole astme ACT i ACQ.

Rezultati: Prilikom usporedbe vrijednosti FVC (L) između skupina ispitanika na standardnoj terapiji i onih na biološkoj terapiji utvrđena je statistički značajna razlika, te su vrijednosti FVC (L) bile znatno više u skupini ispitanika na biološkoj terapiji. Također, kod usporedbe vrijednosti FEV1(L) utvrđena je značajna razlika te su vrijednosti FEV1 (L) značajno više kod ispitanika na biološkoj terapiji. Kod usporedbe vrijednosti omjera FEV1/FVC (%) nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina. Usporedba vrijednosti ACQ između skupina utvrđuje statistički značajnu razliku te pokazuje kako skupina na biološkoj terapiji ima bolju kontrolu astme. Također kod usporedbe vrijednosti ACT između dviju skupina utvrđena je značajna razlika te pokazuje kako skupina na biološkoj terapiji ima bolju kontrolu astme.

Zaključak: Dobiveni rezultati ukazuju na to da pacijenti liječeni biološkom terapijom imaju bolju kontrolu bolesti nego pacijenti liječeni standardnom terapijom.

Ključne riječi: ACQ, ACT, astma, biološka terapija, FEV1, FEV1/FVC, FVC

SUMMARY:

Introduction: Asthma is an inflammatory disease of the small airways that is manifested by difficulty breathing, lack of air, coughing, tightness in the chest and wheezing. We distinguish several degrees of asthma from intermittent asthma to severe permanent asthma. Standard asthma therapy usually includes short-acting and long-acting β -agonists and corticosteroids. In patients with severe asthma who, despite maximum therapy, still do not achieve good disease control, biological therapy is introduced. Biologic therapy involves the use of genetically modified proteins or antibodies to specifically affect certain components of the immune system that are responsible for the inflammation present in asthma.

Aim: To compare the status of asthma control (compare FEV₁, FVC and FEV₁/FVC values and data from the asthma control questionnaire: ACT (Asthma control test) and ACQ (Asthma control questionnaire) between the group of patients on standard therapy and the group of patients on biological therapy. Subjects and methods: 40 patients diagnosed with severe asthma were divided into two groups: 1) treated with standard therapy (n= 20), and 2) treated with biological therapy (n= 20). The measuring instruments used during data collection are spirometry values and questionnaires for the assessment of asthma control ACT and ACQ.

Results: When comparing FVC (L) values between the groups of subjects on standard therapy and those on biological therapy, a statistically significant difference was found, and the values of FVC (L) were significantly higher in the group of subjects on biological therapy. Also, when comparing the FEV₁(L) values, a significant difference was found, and the FEV₁(L) values were significantly higher in subjects on biological therapy. When comparing the values of the FEV₁/FVC ratio (%), no statistically significant difference was found between the groups. The comparison of ACQ values between groups establishes a statistically significant difference and shows that the group on biological therapy has better asthma control. Also, when comparing the ACT values between the two groups, a significant difference was found, which shows that the group on biological therapy has better asthma control.

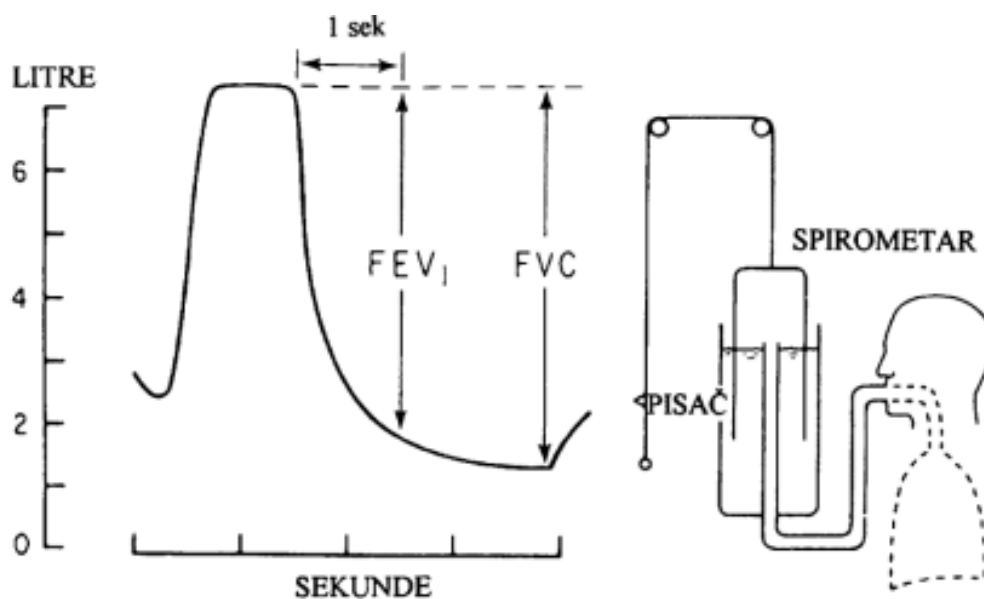
Conclusion: The obtained results indicate that patients treated with biological therapy have better disease control than patients treated with standard therapy.

Key words: ACQ, ACT, asthma, biological therapy, FEV₁, FEV₁/FVC, FVC

1. UVOD

Astma je upalna plućna bolest koja se karakterizira opstrukcijom malih dišnih puteva. Definirana je pozitivnom anamnezom na respiratorne simptome poput otežanog disanja, kratkoće daha, osjećaja stezanja u prsima, kašlja te ograničenja protoka zraka, odnosno izdisaja (1). Opisani simptomi mogu se pojavljivati periodično ili stalno te s različitim intenzitetom. Takve varijacije mogu biti potaknute faktorima poput tjelovježbe, izloženosti alergenima ili iritansima, promjenom vremena ili virusnim respiratornim infekcijama. Smanjen protok zraka dišnim putevima koji se javlja kod astme može nestati spontano, ili nakon primjene terapije. Ponekad simptomi izostaju kroz duže periode, tjednima ili mjesecima, ali pacijenti također mogu doživjeti teške epizode napadaja astme, odnosno egzacerbacije, koje mogu biti po život opasne (1,2). Takve egzacerbacije su teret za pacijenta i zajednicu te direktno utječu na kvalitetu života pacijenta. Također, postoji opasnost da ograničenje protoka zraka dišnim putevima postane trajno. Razlikujemo nekoliko fenotipa astme koji se razlikuju ovisno o demografskim, kliničkim i/ili patofiziološkim karakteristikama astme, međutim oni nisu u snažnoj korelaciji sa specifičnim patološkim procesima ili odgovorima na liječenje. Astma je obično povezana s pojačanom osjetljivošću sluznice dišnih puteva na izravne ili neizravne podražaje, koja je praćena kroničnom upalom. Te karakteristike uvijek su prisutne, čak i prilikom uredne plućne funkcije ili izostanka simptoma, ali se mogu normalizirati adekvatnim liječenjem (2). Po procjenama astma je 2019. godine zahvatila oko 262 milijuna ljudi, te prouzročila 455 000 smrtnih ishoda pretežno u zemljama niskog i nižeg srednjeg dohotka, kod kojih dijagnosticiranje i liječenje često predstavljaju izazov (3).

Dijagnosticiranje astme temelji se na anamnezi, fizikalnom pregledu te testovima plućne funkcije (1). Funkcija pluća mjeri se metodom spirometrije (Slika 1.), odnosno određivanjem plućnih dinamičkih funkcijskih testova poput forsiranog izdisajnog volumena u prvoj sekundi FEV1 (*forced expiratory volume*), ukupnog forsiranog vitalnog kapaciteta FVC (*forced vital capacity*) i izračunom njihovog omjera FEV1/FVC (*Tiffeneau-Pinelli* indeks) (4).



Slika 1. Mjerenje forsiranog ekspiracijskog volumena (FEV₁, *forced expiratory volume 1*) i vitalnog kapaciteta (FVC, *forced vital capacity*). Izvor: Pavlov N. Testovi plućne funkcije u djece. Paediatr Croat. 2001;45(1):21-30.

Liječenje astme propisano je smjernicama Globalne inicijative za astmu - GINA (*global initiative for asthma*) koja sukladno težini kliničke slike bolesti određuje korake u terapiji. Dugoročni ciljevi liječenja astme su:

- Postizanje i održavanje dobre kontrole bolesti te održavanje uobičajene razine aktivnosti
- Smanjivanje rizika od smrti povezane s astmom, egzacerbacija, trajnog ograničavanja protoka zraka i nuspojava (2).

Isto tako važno je utvrditi ciljeve pacijenta vezane uz bolest, jer se oni ne moraju nužno poklapati s ciljevima iz kliničke perspektive. Unatoč dobroj suradnji pacijenata i pogođenoj terapiji 20% pacijenta ima nekontroliranu umjerenu do tešku astmu, koja posljedično značajno smanjuje vrijednosti plućne funkcije te predstavlja rizik od progresivnog pogoršanja bolesti (2). Nova istraživanja o patofiziološkim mehanizmima nastanka bolesti kao i nova farmakološka istraživanja dovela su do razmatranja uvođenja biološke terapije kod nekontrolirane teške astme. Biološki lijekovi su preparati, odnosno monoklonska protutijela proizvedena rekombinantnom tehnologijom koji su učinkoviti u sprječavanju djelovanja određenih proupalnih imunoloških medijatora u tijelu koji posljedično uzrokuju manifestaciju bolesti (5).

Cilj ovog istraživanja je prikazati i usporediti kontrolu teške astme uz pomoć parametara spirometrije (FEV₁, FVC i FEV₁/FVC) u upitnika za kontrolu astme (ACT, *Asthma control*

test i ACQ, *Asthma control questionnaire*) između pacijenata na standardnoj terapiji i onih na biološkoj terapiji za astmu.

1.1. Etiologija

Etiologija astme, odnosno temeljni uzroci i čimbenici koji pridonose njezinu razvoju su složeni. Etiologija astme uključuje kombinaciju genetske predispozicije i izloženosti različitim okolišnim i imunološkim okidačima. Iako točni mehanizmi nisu u potpunosti razjašnjeni, poznato je da nekoliko ključnih čimbenika igra veliku ulogu:

- Genetski čimbenici: Astma ima snažnu genetsku komponentu, pri čemu je pozitivna obiteljska anamneza značajan faktor rizika. Određene genetske varijacije mogu učiniti pojedince osjetljivijima na razvoj astme. Identificirano je više gena koji su povezani s osjetljivošću na astmu, uključujući one povezane s imunološkim odgovorima, upalom dišnih puteva i pojačanom osjetljivošću dišnih puteva (6).
- Alergeni iz okoliša: Izlaganje određenim alergenima može izazvati alergijsku astmu kod osjetljivih osoba. Najčešći alergeni uključuju grinje, pelud, spore plijesni, dlaku kućnih ljubimaca i alergene žohara. Kada se ti alergeni udahnu, mogu aktivirati imunološki odgovor i izazvati upalu i suženje dišnih puteva (6).
- Respiratorne infekcije: Respiratorne virusne infekcije, osobito tijekom ranog djetinjstva, povezane su s povećanim rizikom od razvoja astme. Teške respiratorne infekcije koje se ponavljaju mogu pridonijeti razvoju astme izazivanjem disbalansa imunološkog sustava i poticanjem upale dišnih puteva (6).
- Profesionalna izloženost: Profesionalna izloženost određenim nadražujućim sredstvima i iritansima može pridonijeti razvoju astme. Primjeri uključuju izloženost kemikalijama, prašini, dimu i drugim tvarima na radnim mjestima kao što su poljoprivreda, proizvodnja i kemijska industrija. Ta izlaganja mogu dovesti do profesionalne astme, koju karakterizira upala i sužavanje dišnih puteva (6).
- Onečišćenje zraka: Izloženost zagađivačima zraka, kao što su razne čestice, dušikov dioksid te ispušni plinovi vozila, povezuje se s razvojem i pogoršanjem simptoma astme. Dugotrajno izlaganje visokim razinama onečišćenja zraka može uzrokovati kroničnu upalu dišnih puteva i pojačanu osjetljivost dišnih puteva (6).
- Pretilost: Pretilost je povezana s povećanim rizikom od razvoja astme i može pogoršati simptome astme. Točni mehanizmi koji povezuju pretilost i astmu nisu u potpunosti

poznati, ali se vjeruje da upala masnog tkiva, hormonalne promjene i izmijenjeni imunološki odgovori igraju važnu ulogu (6).

- Ostali čimbenici: Ostali čimbenici koji mogu pridonijeti etiologiji astme uključuju pušenje kod majki tijekom trudnoće, izloženost pasivnom pušenju, niska porođajna težina, neadekvatna prehrana, stres i određeni lijekove kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi i β blokatori (6).

Važno je napomenuti da iako su ti čimbenici povezani s razvojem astme, neće svi koji su izloženi ovim okidačima razviti astmu. Etiologija astma kompleksan je proces na koji utječe međudjelovanje različitih genetskih i okolišnih čimbenika, a individualna osjetljivost može uvelike varirati (7).

1.2. *Patologija i patofiziologija*

1.2.1. *Atopija*

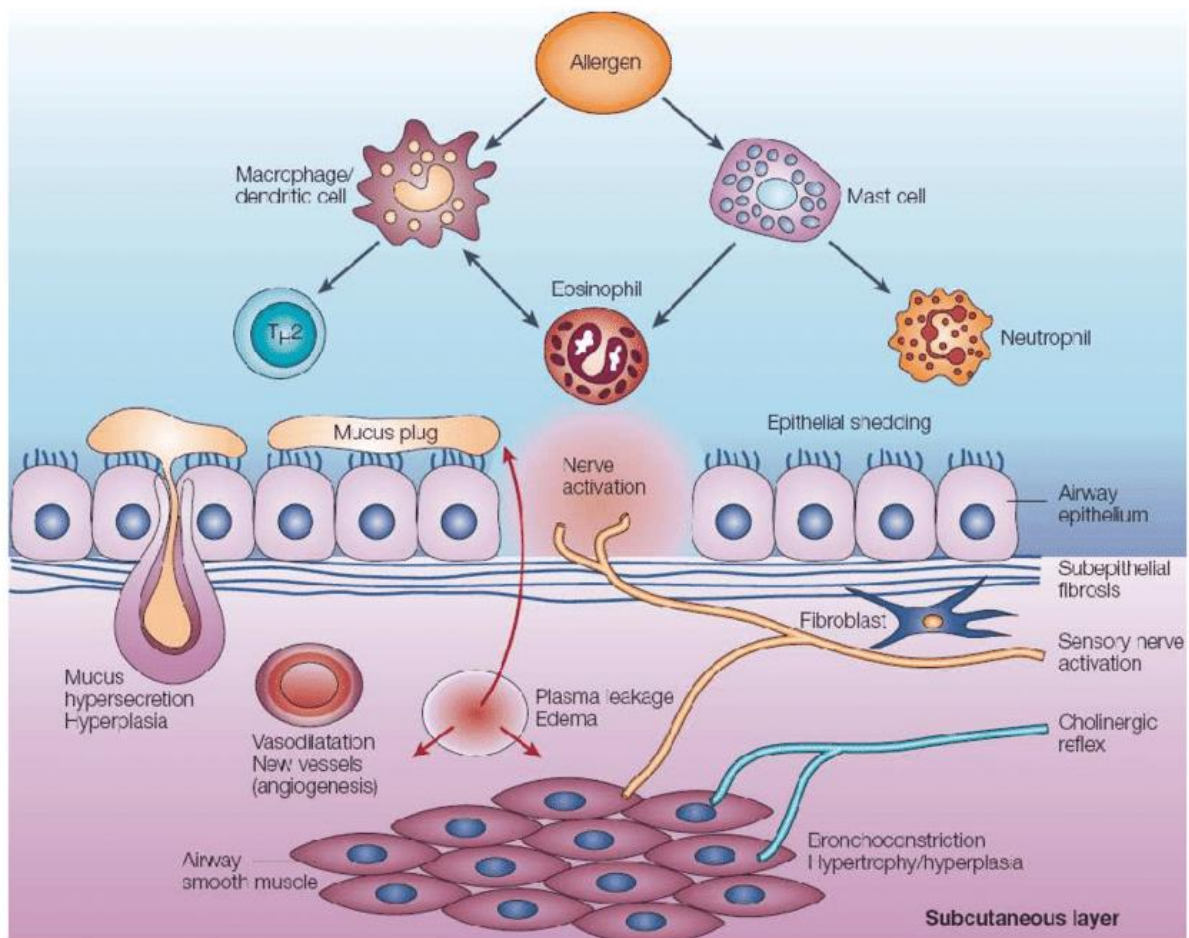
Atopija ili genetska predispozicija za razvoj specifičnih antitijela imunoglobulina E (IgE) usmjerenih protiv uobičajenih alergena iz okoliša najjači je čimbenik rizika za razvoj astme. Dok je povezanost astme i atopije nedvojbeno, putevi kojima se atopija izražava kao klinička astma i kojima se astma javlja u odsutnosti atopije nisu tako jasno definirani (8). Čini se da određene abnormalnosti u funkciji glatkih mišića dišnih puteva, remodeliranje dišnih puteva kao odgovor na ozljedu ili upalu i interakcije između epitelnih i mezenhimalnih stanica moduliraju i dodaju učinke upale dišnih puteva u stvaranju kliničke slike astme. Različiti fenotipi astme koji se mogu klinički definirati potvrđuju ideju da je astma zapravo sindrom s višestrukim temeljnim mehanizmima (9).

1.2.2. *Upale dišnih puteva*

Biopsije dišnih puteva dobivene bronhoskopijom pokazale su da upala kod astme općenito uključuje iste stanice koje igraju značajnu ulogu u alergijskom odgovoru u gornjim dijelovima dišnog sustava i koži, bez obzira je li osoba atopičar ili ne. To podupire uvjerenje da su posljedice aktivacije mastocita, posredovane različitim stanicama, citokinima i drugim medijatorima, ključne za razvoj kliničke astme. Prikupljeni dokazi upućuju na to da sljedeći slijed događaja objašnjava kako udisanje alergena dovodi do rane ili neposredne faze upale dišnih puteva, nakon koje otprilike šest sati kasnije slijedi reakcija kasne faze (10).

Početno izlaganje alergenu potiče stvaranje specifičnih IgE protutijela. Čini se da je

regulacija specifične proizvodnje IgE povezana s prekomjernom ekspresijom odgovora T limfocita tipa Th (*T helper*) 2 u odnosu na tip Th1. Prekomjerna ekspresija je vjerojatno posljedica kombinacije genetskih i okolišnih utjecaja. Nakon što plazma stanice sintetiziraju i izluče antitijela IgE specifična za alergen, ona se vežu na receptore visokog afiniteta na mastocitima i bazofilima. Kada se alergen ponovno udahne i dođe u kontakt s mastocitima sluznice, povezuje antitijela IgE specifična za alergen na površini mastocita te dolazi do brze degranulacije i oslobađanja medijatora upale (Slika 2.) (10).



Slika 2. Shematski prikaz patofiziologije astme. Izvor: Bianchi A. Magnetic resonance imaging techniques for pre-clinical lung imaging [PhD thesis]. [Bordeaux (F)]: Universite Victor Segalen Bordeaux; 2014.

1.2.3. Rana i kasna faza reakcije

Reakcije rane faze – udisanje alergena od strane senzibilizirane osobe dovodi do bronhokonstrikcije unutar nekoliko minuta. To se naziva rani odgovor i korelira s otpuštanjem medijatora mastocita tijekom gore navedene neposredne reakcije preosjetljivosti (11). Ovi medijatori, uključujući histamin, prostaglandin D2 i cisteinil leukotrijene (C4, D4 i E4), izravno kontrahiraju glatke mišiće dišnih puteva, a također mogu stimulirati refleksne neuralne puteve (11,12).

Reakcije kasne faze – ovu reakciju rane faze ponekad prati kasna faza recidiva bronhokonstrikcije nekoliko sati kasnije. Odgovor kasne faze podudara se s priljevom upalnih stanica, uključujući urođene imunološke stanice kao što su monociti, dendritične stanice i neutrofilni, te stanice povezane s adaptivnim imunitetom kao što su T limfociti, eozinofili i bazofili. Medijatori koje oslobađaju te stanice također uzrokuju kontrakciju glatkih mišića dišnih puteva koja je u velikoj mjeri reverzibilna primjenom β -agonista (13). Međutim, zapažanje da β -agonisti ne poništavaju u potpunosti opstrukciju protoka zraka uzrokovanu inhalacijom alergena dokaz je da je reakcija kasne faze složenija od same kontrakcije glatkih mišića dišnih puteva (13). Kasnu fazu odgovora karakterizira regrutiranje upalnih i imunoloških stanica, osobito eozinofila, bazofila, neutrofila i pomoćnih, memorijskih T limfocita na mjestima izloženosti alergenu (11). Monociti i dendritične stanice također se regrutiraju na upalna mjesta i vjerojatno igraju važnu ulogu u posredovanju ili moduliranju odgovora na izloženost alergenu (14).

Eozinofili su najkarakterističnije stanice koje se nakupljaju kod astme i alergijskih upala. Dok je prisutnost eozinofila često povezana s težinom bolesti, neki bolesnici s astmom nemaju eozinofilnu infiltraciju dišnih puteva. Eozinofile regrutira ili aktivira hematopoetin interleukin 5 (IL-5) (15).

Mastociti su brojčano povećani u dišnim putevima astmatičara te su povezani s glatkim mišićnim stanicama dišnih puteva. Osim što proizvode bronhokonstriksijske medijatore (npr. histamin, određene prostaglandine i leukotrijene), mastociti također pohranjuju i otpuštaju faktor nekroze tumora (TNF)-alfa, koji je važan u regrutiranju i aktivaciji upalnih stanica te u promijenjenoj funkciji i rastu glatkih mišića dišnih puteva (16).

Th2 limfociti igraju ključnu ulogu u razvoju i progresiji astme. Ove specijalizirane imunološke stanice podtip su pomoćničkih limfocita T, vrste bijelih krvnih stanica uključenih u regulaciju imunoloških odgovora. U astmi se Th2 limfociti aktiviraju i potiču imunološki

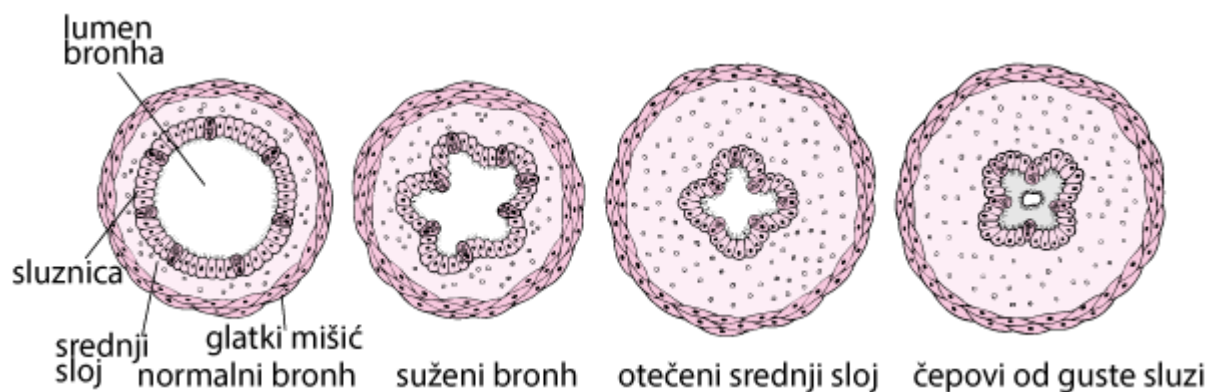
odgovor koji dovodi do upale dišnih puteva i karakterističnih simptoma bolesti (17). Kada je osoba s astmom izložena određenim okidačima kao što su alergeni (npr. pelud, grinje, dlaka kućnih ljubimaca), respiratorne infekcije ili iritansi (npr. dim, onečišćenje zraka), imunološki sustav reagira aktiviranjem Th2 limfocita (17). Aktivirane Th2 stanice otpuštaju specifične kemijske glasnike koji se nazivaju citokini, kao što su interleukin-4 (IL-4), IL-5 i interleukin-13 (IL-13). Ovi citokini potiču alergijski odgovor i pridonose upali dišnih puteva (18). IL-4 potiče proizvodnju antitijela IgE, koja se vežu na alergene i pokreću oslobađanje drugih imunoloških stanica, poput mastocita i eozinofila. IL-5 regrutira i aktivira eozinofile, vrstu bijelih krvnih stanica uključenih u alergijsku upalu. Eozinofili otpuštaju tvari koje uzrokuju oštećenje tkiva i dodatno doprinose upali dišnih puteva. IL-13 pospješuje proizvodnju sluzi, što dovodi do prekomjerne proizvodnje i izlučivanja sluzi u dišnim putevima. Ta sluz može začepiti dišne prolaze te otežava disanje (19,20).

Th2 stanice također privlače i aktiviraju druge imunološke stanice, kao što su mastociti, eozinofili i bazofili u dišne puteve. Te stanice otpuštaju dodatne upalne medijatore i održavaju imunološki odgovor, što dovodi do daljnje upale, bronhokonstrikcije i oštećenja tkiva (17). Stalna aktivacija Th2 stanica i kronična upala potiču doprinose preoblikovanju dišnih puteva tijekom vremena (21). Ovo preoblikovanje uključuje strukturne promjene u stijenkama dišnih puteva, uključujući zadebljanje, povećanu proizvodnju sluzi i hipertrofiju glatkih mišića, što može dovesti do povećane osjetljivosti dišnih puteva i karakterističnih simptoma astme, kao što su piskanje, kašalj, nedostatak zraka i stezanje u prsima (20).

1.2.4. Opstrukcija dišnih puteva

Mehanizmi koji uzrokuju ograničenje protoka zraka uključuju kontrakciju glatkih mišića dišnih puteva, zadebljanje stijenke dišnih puteva zbog edema ili staničnih komponenti, začepljenje dišnih puteva sluzi ili staničnim ostacima te remodeliranje dišnih puteva.

Glatki mišići dišnog sustava te njihova kontrakcija i opuštanje odgovorni su za veliki dio brzih promjena u ograničenju protoka zraka koje karakterizira astmu i osnova je za terapiju β -agonistom koja izravno opuštaju glatke mišiće bronhiola (Slika 3.) (22,23).



Slika 3. Prikaz normalne anatomije bronha i suženja glatkog mišićnog tkiva dišnog puta. Izvor: Ortega EV, Genese F. Astma. HeMED [Internet]. Dostupno na: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=15940>

Bronhijalna osjetljivost još je jedna značajka koja definira astmu i manifestacija je reverzibilne opstrukcije protoka zraka zbog kontrakcije glatkih mišića. Bronhijalna preosjetljivost predstavlja pretjeranu konstriktorsku reakciju na niz fizičkih, kemijskih ili okolišnih podražaja (24). Dok je kontrakcija glatkih mišića dišnog sustava jasno uključen u bronhijalnu preosjetljivost, točan mehanizam koji uzrokuje da glatko mišićje postane preosjetljivo nije poznat. Moguća objašnjenja za bronhijalnu preosjetljivost uključuju promjene u funkciji ili masi glatkih mišića, gubitak međuovisnosti dišnih puteva i parenhima, gubitak bronhodilatacijskog učinka dubokih udisaja, pojačanu osjetljivost živčanih puteva što dovodi do bronhokonstrikcije i pretjerano sužavanje dišnih puteva uslijed kontrakcije glatkih mišića kao posljedicu remodeliranja i strukturnih abnormalnosti dišnog puta (25).

1.3. Egzacerbacije astme

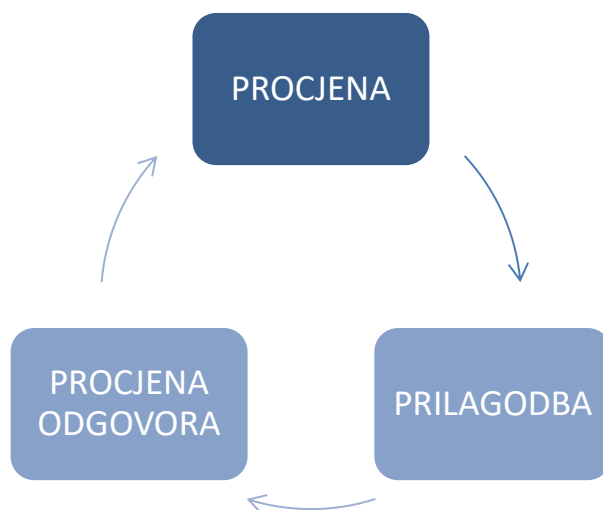
Egzacerbacije astme su epizode koje karakterizira progresivno pojačanje simptoma nedostatka zraka, kašlja, piskanja ili stezanja u prsima i progresivno smanjenje funkcije pluća. Predstavljaju promjenu u odnosu na uobičajeni status kontrole bolesti pacijenta koja je dovoljna da zahtijeva promjena u liječenju. Egzacerbacije se mogu pojaviti u bolesnika s već postojećom dijagnozom astme ili povremeno, kao prva manifestacija astme. Egzacerbacije se obično javljaju kao odgovor na izloženost vanjskom agensu i/ili loše pridržavanje standardne terapije (2).

Uobičajeni okidači egzacerbacije uključuju:

- Virusne respiratorne infekcije (rinovirus, gripa, adenovirus, hripavac, respiratorni sincicijski virus)
- Izloženost alergenima (pelud, trava, prašina soje, spore gljivica)
- Prehrambeni alergeni
- Onečišćenje zraka
- Sezonske promjene i/ili povratak u školu
- Slabo pridržavanje redovne terapije (2).

1.4. Kontrola astme

Dobra kontrola bolesti te smanjivanje rizika od smrti, egzacerbacija i nuspojava glavni su ciljevi u liječenju astme. Kako bi se postigli i osigurali ti ciljevi bitno je na pravilan način upravljati s bolešću te na adekvatan način procijeniti stanje i potrebe pacijenta (2). Učinkovito liječenje astme zahtijeva razvoj partnerstva između pacijenta i zdravstvenih djelatnika (26). Na taj način omogućuje se pacijentu da stekne znanje, samopouzdanje i vještine za preuzimanje glavne uloge u liječenju astme. Pojavljuju se dokazi da je zajedničko donošenje odluka povezano s boljim ishodima. Pacijente treba poticati da sudjeluju u donošenju odluka o svom liječenju i dati im priliku da izraze svoja očekivanja i brige (27). Ovo partnerstvo treba biti individualizirano za svakog pacijenta (Slika 4.). Volja i sposobnost osobe da se uključi u samokontrolu može varirati ovisno o čimbenicima kao što su etnička pripadnost, pismenost, razumijevanje zdravstvenih koncepata (zdravstvena pismenost), računske sposobnosti, uvjerenja o astmi i lijekovima, želja za autonomijom i zdravstveni sustav (28). Dobra komunikacija od strane zdravstvenih djelatnika ključna je kao osnova za dobre rezultate liječenja (29). Poučavanje zdravstvenih djelatnika da poboljšaju svoje komunikacijske vještine može rezultirati povećanim zadovoljstvom pacijenata, boljim zdravstvenim ishodima i smanjenom upotrebom resursa zdravstvene skrbi. Također može poboljšati suradnju pacijenata (29–31). Personalizirano liječenje astme uključuje kontinuirani ciklus procjene, prilagodbe liječenja i praćenja odgovora na liječenje (Slika 4.).



Slika 4. Personalizirani pristup pacijentu u liječenju astme. Izvor: Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Dostupno na: www.ginasthma.org

Procjena

- Potvrda dijagnoze ako je potrebno
- Kontrola simptoma i promjenjivih čimbenika rizika (uključujući plućnu funkciju)
- Komorbiditeti
- Način upotrebe inhalera i pridržavanje propisane terapije
- Ciljevi pacijenata

Prilagodba

- Liječenje promjenjivih čimbenika rizika i komorbiditeta
- Nefarmakološko liječenje
- Edukacija i trening
- Lijekovi za liječenje astme

Praćenje odgovora

- Simptomi
- Egzacerbacije
- Nuspojave
- Plućna funkcija
- Zadovoljstvo pacijenata (2).

1.4.1. GINA smjernice za liječenje astme

Globalna inicijativa za astmu (GINA) međunarodna je organizacija čiji je cilj poboljšati liječenje astme i promovirati standardizirane smjernice za zdravstvene djelatnike diljem svijeta. GINA pruža preporuke utemeljene na dokazima za dijagnozu i liječenje astme (32). Smjernice se redovito ažuriraju na temelju novih dokaza i konsenzusa stručnjaka. Prvenstveno GINA naglašava važnost točnog dijagnosticiranja astme i njezinog razlikovanja od drugih respiratornih stanja. Zatim preporučuje postupni pristup liječenju astme na temelju individualne razine kontrole astme i odgovora na liječenje. Smjernice za liječenje astme podijeljene su u pet koraka, u rasponu od koraka 1 - blaga intermitentna astma do koraka 5 - teška astma (Tablica 1.). Liječenje se prilagođava ovisno o težini bolesti i kontroli simptoma (2).

Lijekovi koji su preporučeni u liječenju astme su lijekovi za kontrolu i lijekovi za ublažavanje simptoma astme. Lijekovi za kontrolu, kao što su inhalacijski kortikosteroidi (ICS, *inhaled corticosteroids*), koriste se kako bi smanjili upale prisutne kod dišnih puteva, radi bolje kontrole simptoma te smanjenja rizika od egzacerbacija. Dok se lijekovi za ublažavanje simptoma, kao što su kratkodjelujući β -agonisti SABA (*short-acting β -agonists*), koriste za ublažavanje simptoma prema potrebi (2).

Kontrola bolesti važna je kako bi se smanjili simptomi, spriječile egzacerbacije i poboljšala kvaliteta života pacijenta. Kontrola astme procjenjuje se na temelju učestalosti simptoma, noćnih buđenja, potrebe za lijekovima za ublažavanje simptoma, ograničenja u aktivnostima i mjerenja plućne funkcije (2). Bitna stavka kod liječenja astme je edukacija pacijenata i vještina samokontrole u postizanju optimalne kontrole astme. Najvažnije točke edukacije su edukacija o samoj bolesti, obuka tehnike inhaliranja, samostalno praćenje i prepoznavanje simptoma te korigiranje terapije po dogovoru s liječnikom (2, 3).

Tablica 1. GINA smjernice za liječenje astme. Izvor: Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023.

Simptomi astme	Terapija
1. Korak – intermitentna astma	
<ul style="list-style-type: none"> • Simptomi koji se javljaju manje od dva puta tjedno i noćna buđenja manje od dva puta mjesečno 	<ul style="list-style-type: none"> • Niske doze ICS-a i LABA 1 inhalacija, prema potrebi (poželjno) • Niske doze ICS-a kad god se koristi SABA ili prema potrebi niske doze ICS-SABA
2. Korak – blaga trajna astma	
<ul style="list-style-type: none"> • Simptomi astme ili potreba za inhalatorom za ublažavanje simptoma ≥ 2 puta tjedno 	<ul style="list-style-type: none"> • Niske doze ICS-formoterola po potrebi (poželjno) • Niske doze ICS dnevno i SABA po potrebi <p>Druge opcije:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niska doza ICS-SABA ili ICS plus SABA, primijenjena istodobno, prema potrebi • Antagonisti receptora leukotrijena LTRA dnevno i SABA po potrebi (manje poželjno)
3. Korak – Umjerenjena trajna astma	
<ul style="list-style-type: none"> • Teški simptomi astme većinu dana, noćno buđenje zbog astme ≥ 1 put/mjesečno, čimbenici rizika za egzacerbacije 	<ul style="list-style-type: none"> • Niska doza ICS-formoterola kao terapija održavanja i ublažavanja (poželjno) • Niska doza kombinacije ICS-LABA dnevno i SABA prema potrebi <p>Druge opcije:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Srednje doze ICS dnevno i SABA po potrebi • Niske doze ICS plus LTRA dnevno i SABA po potrebi
4.-5. Korak – Teška trajna astma	
<ul style="list-style-type: none"> • Teška nekontrolirana astma s ≥ 3 od sljedećeg: <ul style="list-style-type: none"> ○ dnevni simptomi astme > 2 puta tjedno ○ noćno buđenje zbog astme ○ lijek potreban za simptome > 2 puta tjedno ○ ograničenje aktivnosti zbog astme 	<ul style="list-style-type: none"> • Srednja doza ICS-formoterola kao terapija održavanja i ublažavanja (poželjno) • Srednja doza ICS-LABA dnevno i SABA po potrebi <p>Druge opcije:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moguć dodatak dugodjelujućih muskarinskih antagonista LAMA ili prebacivanje na ICS-LAMA-LABA

<ul style="list-style-type: none"> • Akutna egzacerbacija 	<ul style="list-style-type: none"> • Mogući dodatak LTRA • Ispitivanje visokih doza ICS-LABA (3 do 6 mjeseci) ako drugi dodaci nisu dovoljni – Možda će trebati kratka terapija oralnim glukokortikoidima
	<p>5. Korak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Srednja doza ICS-formoterola kao terapija održavanja i ublažavanja plus LAMA dnevno (poželjno) • Srednje doze ICS-LABA plus LAMA dnevno i SABA po potrebi • Procjena fenotipa astme i procjena uvođenja bioloških lijekova za astmu <p>Druge opcije</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ispitivanje visokih doza ICS-LABA (3 do 6 mjeseci) • Mogući dodatak LTRA ili azitromicina • Oralni glukokortikoidi titrirani za optimizaciju kontrole astme i minimiziranje nuspojava

GINA, *global initiative for asthma*; ICS, *inhaled corticosteroids*; LABA, *long-acting β 2-agonists*; LAMA, *long acting muscarinic antagonists*; LTRA, *leukotriene receptor antagonist therapy*; SABA, *short-acting β 2-agonists*.

1.4.2. Standardna terapija astme

Kada je riječ o standardnoj terapiji astme postoji nekoliko skupina lijekova koji se koriste kako bi se postigla što bolja kontrola bolesti i ublažavanje simptoma. Lijekovi za astmu mogu se inhalirati u formi aerosola ili suhog praha ili se pak uzimaju peroralno. Kako bi lijek u obliku aerosola ili praha uspio doprijeti dublje u bronhe koriste se posebni raspršivači (Slika 5.). Obzirom na djelotvorne tvari postoji nekoliko glavnih skupina lijekova koji se koriste kod liječenja astme, a to su :

- Bronhodilatatori - β -agonisti, antikolinergici
- Kortikosteroidi
- Stabilizatori mastocita
- Modifikatori leukotrijena
- Metilksantini



Slika 5. Raspršivači inhalatornih lijekova. Izvor: Chester N, Mottram DR. Beta2-Agonists. Drugs Sport Seventh Ed [Internet]. 2022. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542249/>

β -agonisti (β -adrenergici) lijekovi su koji višestruku ulogu u liječenju astme. Prije svega djeluju na opuštanje glatkog mišićja bronha, reduciraju degranulaciju mastocita, smanjuju oslobađanje histamina, imaju inhibirajući učinak na mikrokrvarenja u dišnim putevima te povećavaju mukocilijarno čišćenje (1). β -agonisti dijele se u dvije skupine, a to su β -agonisti brzog djelovanja SABA te β -agonisti dugog djelovanja LABA (*long acting β -agonists*). SABA se prvenstveno koriste za akutno otklanjanje simptoma u vidu bronhoopstrukcije. Njihov je učinak osjetan kroz nekoliko minuta, a traje 6 do 8 sati te se prema potrebi može inhalirati 2 do 8 puta dnevno. LABA djeluju kroz period od 12 sati te se obično inhaliraju 2 puta dnevno te djeluju kao terapija održavanja (34).

Kortikosteroidi djeluju na način da usporavaju upalnu reakciju koja se odvija u plućima, okreću proces smanjivanja β -receptora, inhibiraju sintezu leukotrijena i sprječavaju stvaranje citokina te aktivaciju proteinske adhezije (1). Iako ne blokiraju ranu fazu odgovora kod astme, uspješni su u blokadi i kasnog odgovora. Mogu se primjenjivati na tri načina, a to je inhalatorno, peroralno ili intravenozno (35).

Antikolinergici djeluju opuštajuće na glatke mišiće dišnih puteva. Antikolinergici

imaju pojačani učinak na liječenje astme kada se kombiniraju s β -agonistima posebice kratkodjelujućim (1).

1.4.3. Biološka terapija

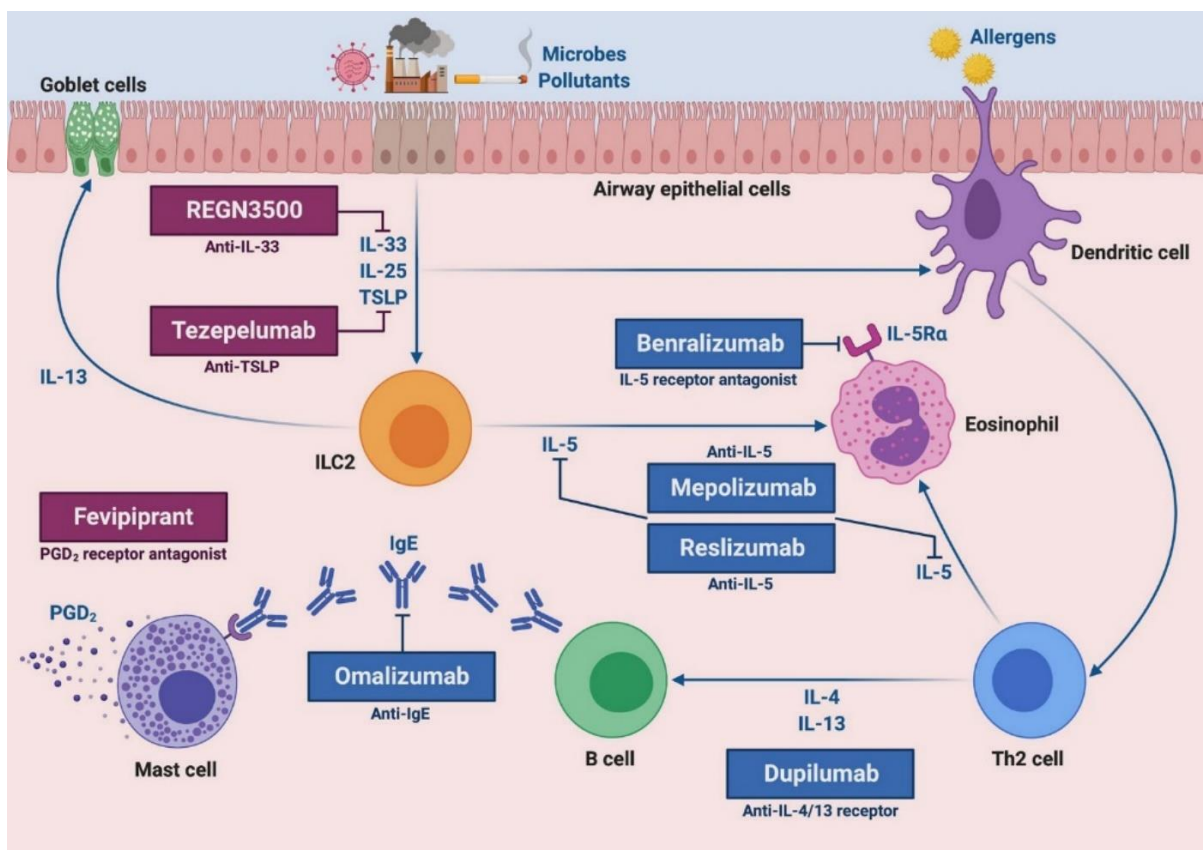
Biološka terapija, vrsta je terapije koja se koristi za liječenje teške astme čiji je cilj rješavanje temeljnih uzroka stanja, a ne samo redukcija simptoma. Uključuje korištenje genetski modificiranih proteina ili antitijela koja specifično ciljaju i moduliraju određene komponente imunološkog sustava odgovorne za upalu i preosjetljivost prisutnu kod teške astme (36).

Tešku astmu karakterizira perzistentna upala dišnih puteva i česte egzacerbacije unatoč primjeni visokih doza inhalacijskih kortikosteroida i drugih standardnih lijekova za astmu (2). Često se povezuje s pretjeranim imunološkim odgovorom i prisutnošću specifičnih imunoloških stanica i molekula uključenih u alergijske reakcije, poput eozinofila i IgE. Biološka terapija za tešku astmu cilja specifične imunološke komponente kako bi se smanjila upala te kako bi se spriječile egzacerbacije astme (6, 8).

Monoklonska protutijela su laboratorijski proizvedena protutijela koja se mogu selektivno vezati na specifične imunološke stanice ili molekule (Slika 6.). Postoje različite vrste monoklonskih protutijela koja se koriste u liječenju teške astme (37):

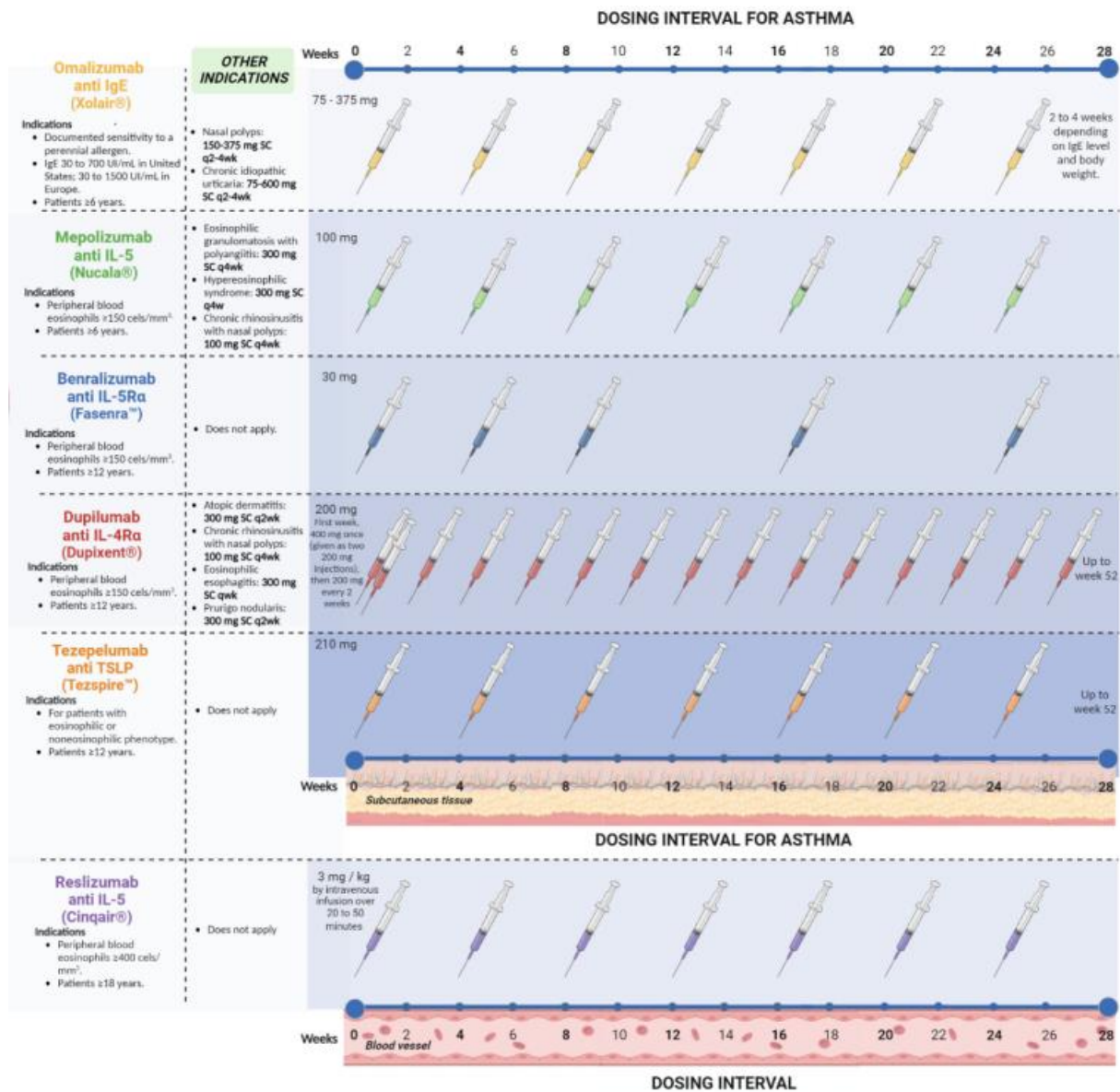
- Anti-IgE (omalizumab): omalizumab se veže za cirkulirajuća IgE antitijela, sprječavajući ih da se vežu za imunološke stanice i izazovu alergijske reakcije. Pogodan je za bolesnike s alergijskom astmom koji imaju povišenu razinu IgE (38,39).
- Anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab): ova antitijela ciljaju na IL-5, citokin koji igra ključnu ulogu u aktivaciji i preživljavanju eozinofila. Ove su terapije posebno učinkovite za bolesnike s eozinofilnom astmom (38,39).
- Anti-IL-4/IL-13 (dupilumab): blokira aktivnost i IL-4 i IL-13, dva citokina uključena u alergijski odgovor i upalu prisutnu kod astme. Koristi se za bolesnike s umjerenom do teškom astmom s upalom tipa 2 (38,39).
- Anti-IL-4 receptor (ligelizumab): cilja na receptor za IL-4, sprječava vezanje IL-4 i IL-13 na receptore. Ova terapija ima za cilj smanjiti alergijsku upalu i poboljšati kontrolu astme (38, 39).

- Anti-IL-17 (brodalumab): blokira djelovanje interleukina-17 (IL-17), citokina uključenog u regrutiranje i aktivaciju imunoloških stanica koje doprinose upali. Koristi se za bolesnike s teškom astmom koji imaju povišene razine IL-17 (38, 39).



Slika 6. Djelovanje biološke terapije na specifične imunološke stanice. Izvor: Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. Front Immunol.2020;11:603312.

Ove vrste biološke terapije obično se primjenjuju potkožnom injekcijom ili infuzijom u pravilnim intervalima, u rasponu od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, ovisno o lijeku (Slika 7.). Obično su rezervirani za osobe s teškom astmom koje nisu postigle odgovarajuću kontrolu standardnim liječenjem. Biološka terapija pokazala je značajnu učinkovitost u smanjenju egzacerbacija, poboljšanju funkcije pluća i poboljšanju kvalitete života pacijenata s teškom astmom (39). Međutim, odabir odgovarajuće terapije ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući specifični fenotip astme, alergijske okidače i individualne karakteristike bolesnika (40).



Slika 7. Doze i indikacije za biološku terapiju kod teške astme. Izvor: Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, López-Garza MI, Lazarini-Ruiz JF, Gutiérrez-Quiroz KV, et al. Biologic Therapies for Asthma and Allergic Disease: Past, Present, and Future. Pharm. 2023.;16(2):270.

2. CILJ I HIPOTEZA

CILJ: Usporediti status kontrole astme (usporediti vrijednosti FEV1, FVC i FEV1/FVC i podatke iz upitnika o kontroli astme (ACT i ACQ) između skupine pacijenata na standardnoj terapiji i skupine pacijenata na biološkoj terapiji.

HIPOTEZA: Pacijenti s dijagnozom teške astme liječeni s biološkom terapijom imaju bolju kontrolu bolesti (više vrijednosti ACT i niže vrijednosti ACQ), odnosno više vrijednosti FEV1, FVC i FEV1/FVC od pacijenata s dijagnozom teške astme liječenih standardnom terapijom.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici/materijali

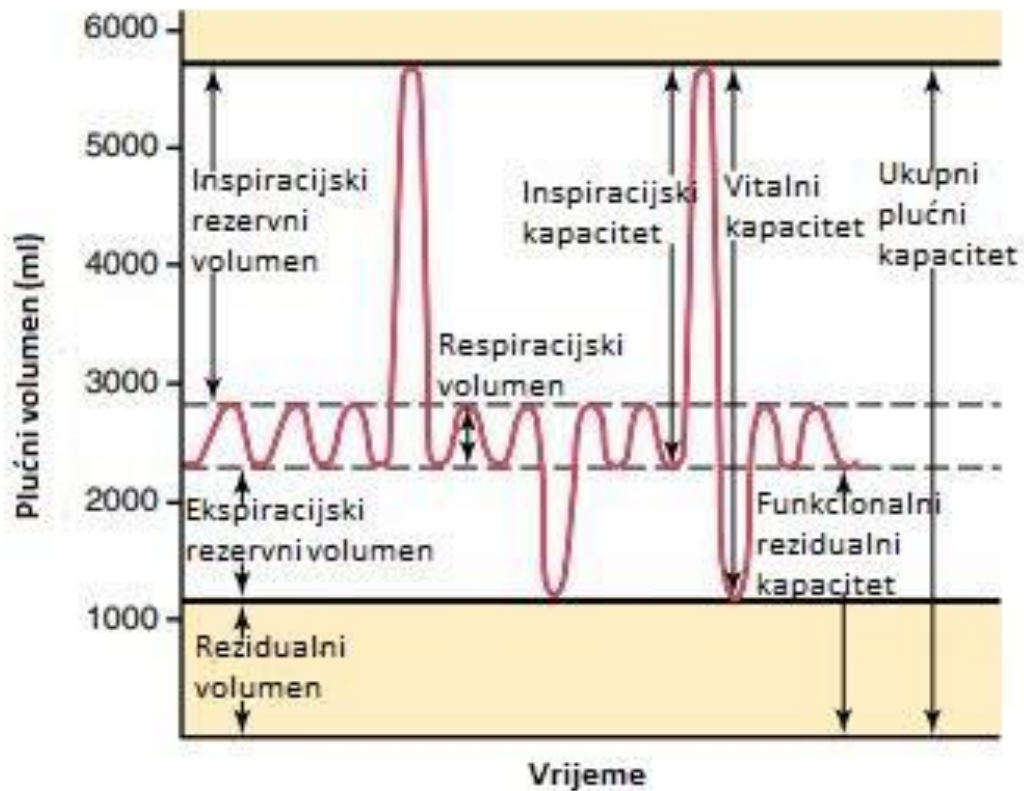
Istraživanje se provelo na Zavodu za pulmologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Istraživanje je retrospektivno, a podatci su prikupljeni u obliku nalaza spirometrije iz arhive ambulantno liječenih pacijenata koji boluju od astme. U istraživanje je uključeno 40 pacijenata s dijagnozom teške astme koji su ambulantno liječeni standardnom terapijom prije početka biološke terapije ili koji su liječeni biološkom terapijom već godinu dana. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: 1) liječeni standardnom terapijom (n= 20), i 2) liječeni biološkom terapijom (n= 20). Za svakog ispitanika su vrijednosti spirometrije FEV1, FVC i FEV1/FVC i podatci iz upitnika o kontroli astme (ACT i ACQ) upisani u Excel tablice te statistički obrađeni.

3.2. Postupak i instrumentarij

Mjerni instrumenti koji su se koristili tijekom prikupljanja podataka su nalazi spirometrije. Spirometrija je dijagnostička metoda koja služi za određivanje plućnih funkcija mjerenjem plućnih volumena i kapaciteta. U svrhu ovog istraživanja koristila su se mjerenja vezana za dinamičke plućne testove odnosno, tzv. forsirana spirometrija. Forsirana spirometrija mjeri plućne volumene u jedinici vremena, stoga izvođenje testa se mora izvoditi na način da se ispuhne što više zraka iz pluća u što kraćem vremenu (tzv. forsirani izdisajni volumen ili FEV) nakon maksimalnog inspirija.

U takvom slučaju je izuzetno važna dobra suradnja pacijenta i tehničara koji daje upute pacijentu. Štoviše, potrebno je napraviti procjenu ponovljivosti mjerenja. Prema smjernicama Američkog torakalnog društva/ Europskog respiratornog društva (ATS/ERS, *American thoracic society/European respiratory society*) kvaliteta i ponovljivost pretrage i kvaliteta suradnje pacijenta postiže se ponavljanjem pretrage najmanje tri puta. Mjerenja se ne smiju između sebe razlikovati za više od 5% da bi se prihvatila kao pouzdani rezultati. Rezultat mjerenja se prikazuje kao krivulja protok-volumen i volumeni u jedinici vremena. Izvodi se tako da se pacijentu stavi štipaljka na donji dio nosa te pacijent lagano zagriže i stisne usnik (nastavak na cijev spirometra). Pacijentu se naloži da mirno diše do ujednačenog normalnog disanja. Nakon postizanja mirnog disanja pacijent, uz praćenje tehničara, na zahtjev maksimalno izdahne do ekspiracijskog rezervnog volumena i nakon toga odmah udahne maksimalno duboko i odmah nakon toga bez prekida izdiše do kraja (FEV1) i što duže (vrijednost forsiranog vitalnog kapaciteta ili FVC) (Slika 2.). Nakon toga par puta normalno

diše. Kompjuterskom analizom disajnih volumena, dobije se i omjer FEV1/FVC. Normalno taj omjer iznosi u zdravih ljudi $\geq 70\%$. Vrijednosti omjera $< 70\%$ upućuju na patologiju, odnosno na suženje u malim dišnim putevima. Normalne vrijednosti FVC i FEV1 iznose $\geq 80\%$ (41).



Slika 8. Spirogram s respiracijskim volumenima i kapacitetima. Izvor: Guyton IH. Medicinska fiziologija. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.

Sukladno međunarodnim smjernicama primarni cilj tretiranja astme je kontrola bolesti odnosno njezinih simptoma. Cilj kontrole je minimalizirati prisutne simptome i umanjiti rizik od egzacerbacija. ACT i ACQ osmišljeni su upravo u svrhu procjene kontrole astme i promjena koje se javljaju bilo spontano ili kao rezultat liječenja (42, 43). Glavni simptomi astme koji se procjenjuju putem ACT su općenito učestalost nedostatka zraka te prisutnost simptoma astme, upotreba SABA, utjecaj astme na svakodnevne aktivnosti te sveukupna osobna procjena kontrole bolesti. ACT sastavljen je od ukupno 5 pitanja i odnose se na vremenski period od posljednja 4 tjedna. Odgovori su postavljeni na skali od 1 do 5 (za pojavnost simptoma i upotrebu terapije 1- stalno, 5-nikada; za kontrolu bolesti 1-izvan kontrole, 5-potpuno pod kontrolom). Broj bodova kod svakog odgovora se zatim zbraja, a ukupni zbroj predstavlja stupanj kontrole astme. Pa tako < 16 bodova predstavlja vrlo loše kontroliranu astmu; 16-19

bodova predstavlja ne dobro kontroliranu astmu; 20-25 predstavlja dobro kontroliranu astmu; maksimalan zbroj bodova 25 predstavlja potpunu kontrolu astme (42).

ACQ obuhvaćaju pitanja o noćnim simptomima, ograničenjima u svakodnevnim aktivnostima, prohodnosti dišnih puteva i upotrebi SABA. ACQ sveukupno sadrži 7 pitanja od čega se 5 odnosi na 5 vodećih simptoma astme (buđenje tijekom noći zbog simptoma astme, buđenje ujutro sa simptomima, ograničenja u svakodnevnim aktivnostima, otežano disanje, piskanje), upotrebu SABA, vrijednosti FEV1%. Kroz taj kratki upitnik pacijenti procjenjuju stanje astme u proteklih tjedan dana te na pitanja odgovaraju na skali od 0 do 6 bodova (0-bez simptoma, 6-maksimalni simptomi), dok zdravstveni djelatnici procjenjuju vrijednosti FEV1% također na skali od 0 do 6 bodova. Svi odgovori se zatim zbrajaju i dijele sa 7 kako bi se utvrdio prosjek, te sukladno tome, kontrola astme. Pa tako vrijednosti > 1,5 označavaju slabu kontrolu astme; vrijednosti od 0,75 do 1,5 predstavljaju svojevrsnu „sivu zonu“ odnosno pacijente s granično dobrom kontrolom astme; vrijednosti od 0 do 0,75 predstavljaju dobru kontrolu bolesti (43). Važno je napomenuti kako ACT i ACQ imaju snažna mjerna svojstva te su u validirani i prihvaćeni u kliničkoj praksi i ispitivanjima. Oba upitnika važan su alat koji uvelike doprinosi procjeni kontrole astme (42, 43).

Tablica 2. Usporedba karakteristika upitnika za procjenu kontrole astme. Izvor: Qoltech - Measurement of Health-Related Quality of Life & Asthma Control [Internet]. [citirano 19. srpanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.qoltech.co.uk/acq.html>. Asthma Control Test - Asthma Australia [Internet]. [citirano 19. srpanj 2023.]. Dostupno na: <https://asthma.org.au/about-asthma/understanding-asthma/asthma-control-test/>

	ACQ – 5,6,7 (Asthma control questionnaire)	ACT (Asthma control test)
Godine ispitanika	≥ 11	≥ 12
Pitanja	5,6 ili 6 + spirometrija	5
Domena	Buđenja, jutarnji simptomi, ograničenje aktivnosti Nedostatak zraka, piskanje Upotreba SABA (ACQ 6,7) Spirometrija (ACQ 7)	Ograničenje aktivnosti Nedostatak zraka Buđenja Upotreba SABA Samostalna procjena
Trajanje	Protekli tjedan	Protekla 4 tjedna
Bodovanje	> 1.5 Slaba kontrola 0,75-1,5 „siva zona“ 0-0,75 Dobra kontrola	5-15 Jako slaba kontrola 16-19 Nije dobra kontrola 20-25 Dobra kontrola

ACQ, *asthma control questionnaire*; ACT, *asthma control test*; SABA, *short-acting β -agonists*.

3.3. Statistička obrada podataka

Usporedba statusa kontrole astme (usporedba spirometrijskih vrijednosti FEV1, FVC, FEV1/FVC, ACT i ACQ) između dvije skupine pacijenata s dijagnozom teške astme (liječenih standardnom terapijom i onih liječenih s biološkom terapijom) statistički se provelo sa Studentovim t-testom za brojčane nezavisne uzorke. Usporedba frekvencija pojave normalnih vrijednosti FVC, FEV1 i FEV1/FVC između skupina s dobrom i lošom kontrolom astme određenim prema ACT i ACQ vrijednostima provela se uz pomoć Fisherovog egzaktnog testa. Statistička značajnost se uzela pri $p < 0,05$.

Podatci su obrađeni u programu Statistica, Version 13.315 (TIBCO Software Inc.). Od metoda deskriptivne statistike koristila se aritmetička sredina kao središnja vrijednost, odnosno standardna devijacija kao mjera varijabilnosti. Za grafički prikaz su se koristili stupčasti i kružni dijagrami u programu MS Office Excel 2016.

3.4. Etički aspekti istraživanja

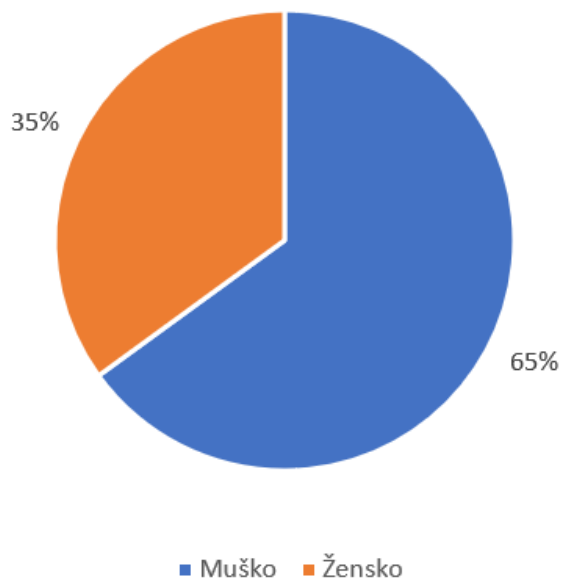
Ovo istraživanje je retrospektivnog tipa te uključuje uzimanje podataka iz arhive Zavoda za pulmologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka odobrilo je istraživanje. Urudžbeni broj odobrenja 2170-29-02/1-23-2.

Ispitanici u ovom istraživanju nisu izloženi rizicima, identitet ispitanika je u svakom trenutku zaštićen. Dobiveni podaci su se iskoristili u svrhu pisanja diplomskog rada.

4. REZULTATI

4.1. Raspodjela ispitanika liječenih standardnom terapijom prema spolu

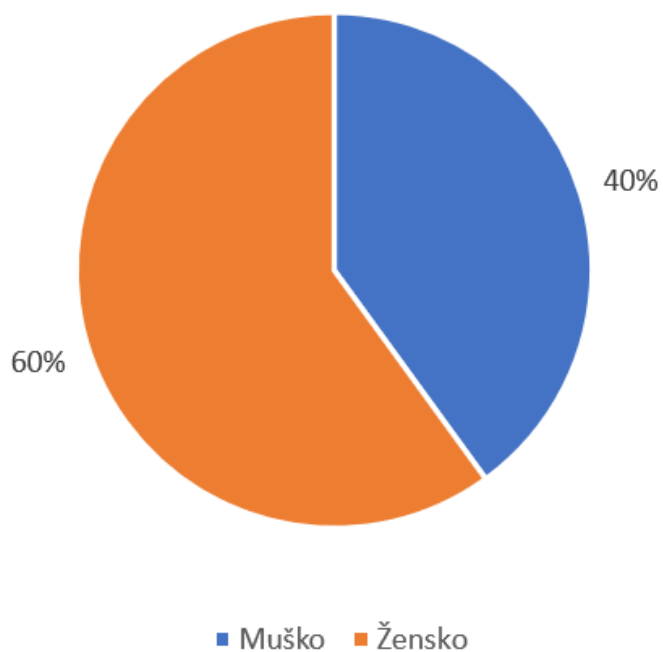
U istraživanju su sudjelovale dvije skupine ispitanika. Prva skupina su ispitanici liječeni standardnom terapijom. U prvoj skupini sudjelovalo je ukupno 20 ispitanika; od toga 13 muškaraca i 7 žena (Slika 9.)



Slika 9. Prikaz spolne raspodjele ispitanika liječenih standardnom terapijom.

4.2. Raspodjela ispitanika liječenih biološkom terapijom prema spolu

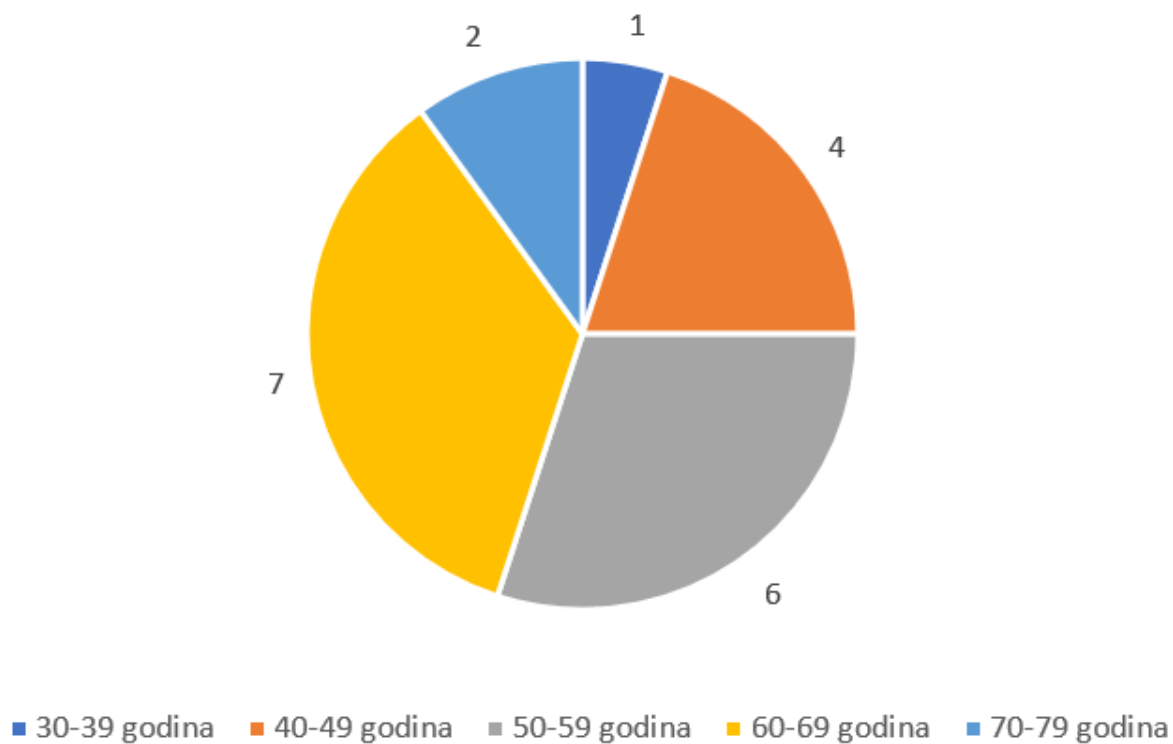
U istraživanju su sudjelovale dvije grupe ispitanika. Druga grupa su ispitanici liječeni biološkom terapijom. U drugoj grupi sudjelovalo je ukupno 20 ispitanika; od toga 8 muškaraca i 12 žena (Slika 10.)



Slika 10. Prikaz spolne raspodjele ispitanika liječenih biološkom terapijom.

4.3. Raspodjela ispitanika liječenih standardnom terapijom prema dobi

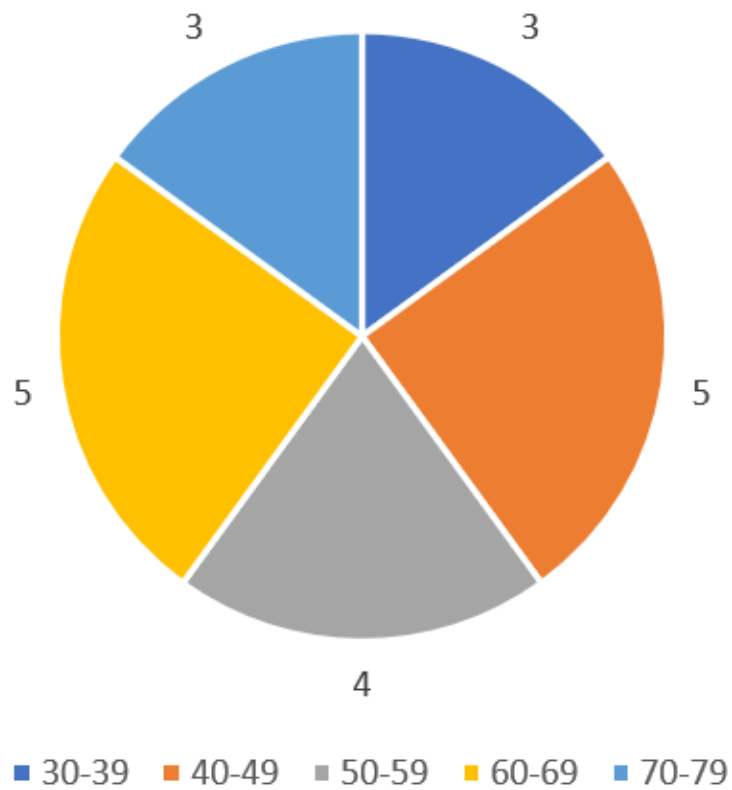
U prvoj skupini ispitanika sudjelovala je 1 osoba u dobi između 30-39 god., 4 osobe u dobi između 40-49 god., 6 osoba u dobi između 50-59 god., 7 osoba u dobi 60-69 god., 2 osobe u dobi između 70-79 god. (Slika 11.).



Slika 11. Prikaz dobne raspodjele liječenih standardnom terapijom.

4.4. Raspodjela ispitanika liječenih biološkom terapijom prema dobi

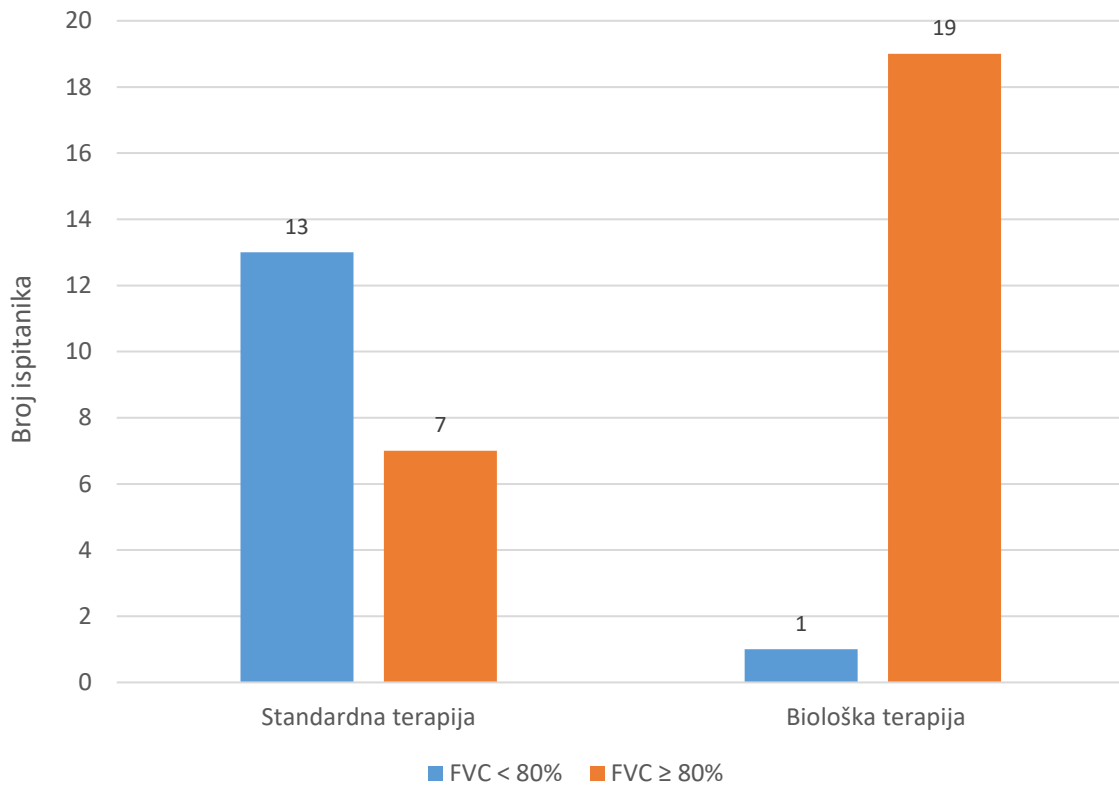
U drugoj skupini ispitanika sudjelovale su 3 osoba u dobi između 30-39 god., 5 osoba u dobi između 40-49 god., 4 osobe u dobi između 50-59 god., 5 osoba u dobi 60-69 god., 3 osobe u dobi između 70-79 god. (Slika 12.).



Slika 12. Prikaz dobne raspodjele liječenih biološkom terapijom.

4.5. Prikaz skupina prema postotku FVC-a

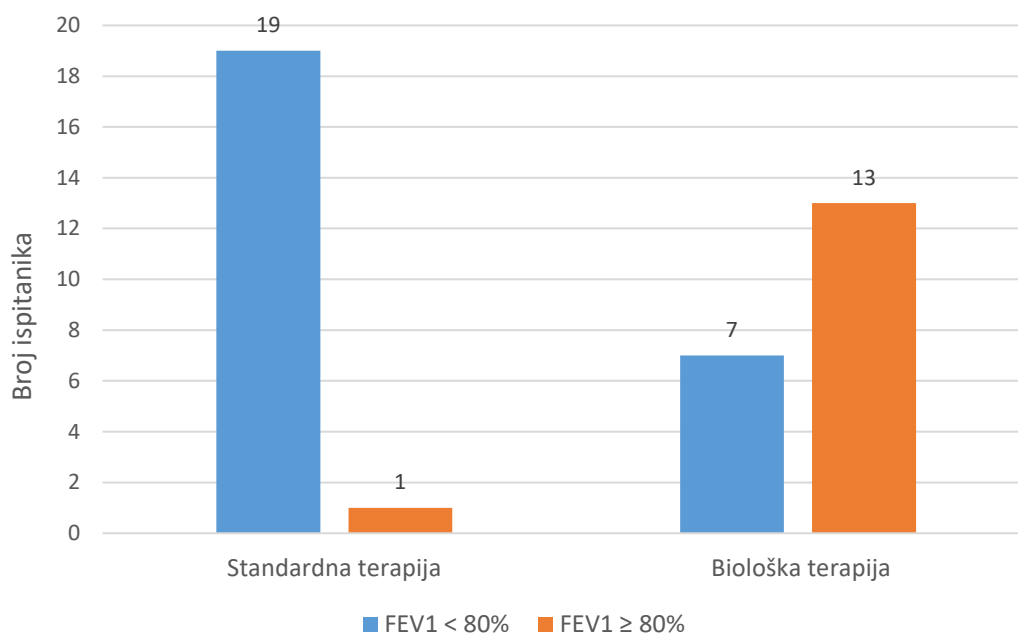
U skupini ispitanika na standardnoj terapiji 13 ih ima postotak FVC-a manji od 80%, odnosno manji od normale, dok ih 7 ima postotak jednak ili veći od 80%. U skupini ispitanika na biološkoj terapiji 19 ih ima postotak FVC-a jednak ili iznad 80%, dok samo jedan ispitanik ima postotak ispod normale (Slika 13.).



Slika 13. Usporedba ispitanika po postotku FVC-a između skupina. FVC, *forced vital capacity*.

4.6. Prikaz skupina prema postotku FEV1

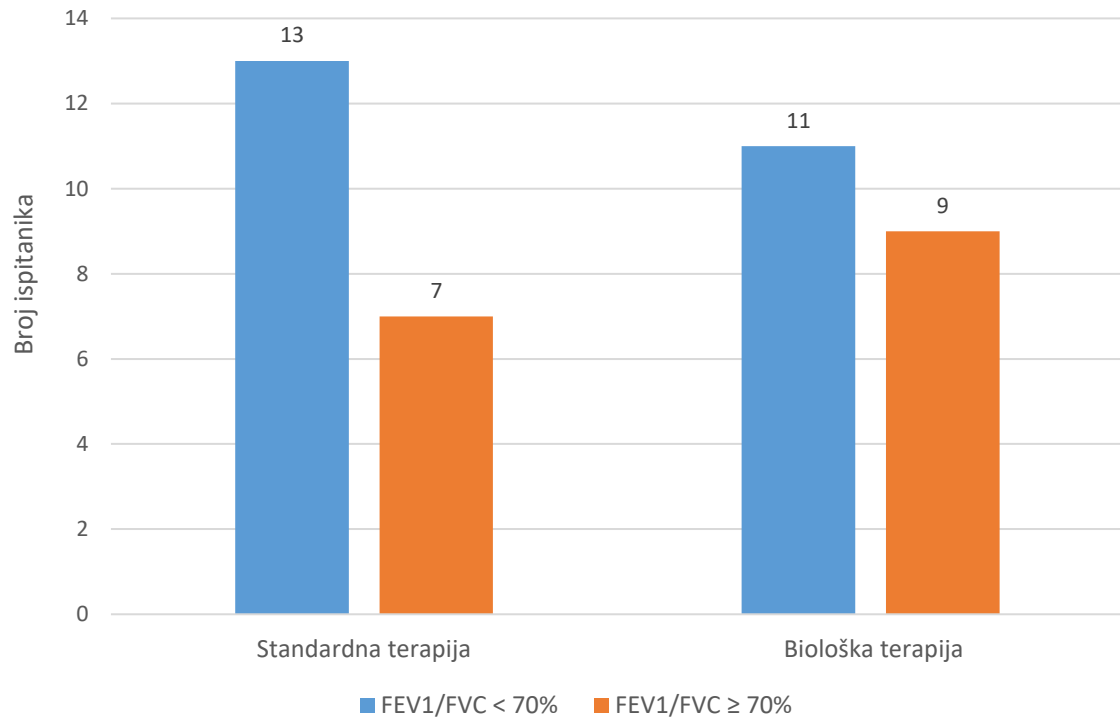
U skupini ispitanika na standardnoj terapiji 19 ih ima postotak FEV1 manji od 80%, odnosno manji od normale, dok 1 ispitanik ima postotak jednak ili veći od 80%. U skupini ispitanika na biološkoj terapiji 7 ih ima postotak FEV1 jednak ili iznad 80%, dok 13 ispitanika ima postotak ispod normale (Slika 14.).



Slika 14. Usporedba ispitanika po postotku FEV1 između skupina. FEV1, *forced expiratory volume in first second*.

4.7. Prikaz skupina prema omjeru FEV1/FVC

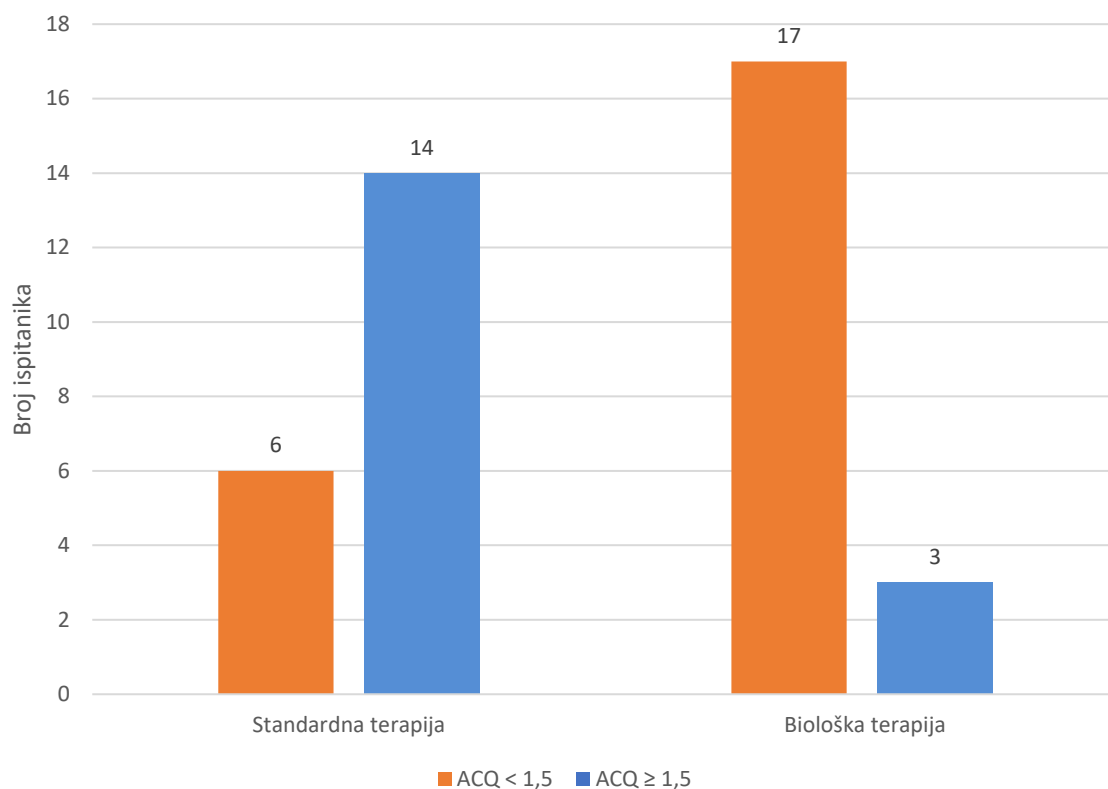
U skupini ispitanika na standardnoj terapiji 13 ih ima postotak omjera FEV1/FVC manji od 70%, odnosno manji od normale, dok 7 ispitanika ima postotak jednak ili veći od 70%. U skupini ispitanika na biološkoj terapiji 11 ih ima postotak omjera FEV1/FVC ispod 70%, dok 9 ispitanika ima postotak jednak ili iznad 70% (Slika 15.).



Slika 15. Usporedba ispitanika po postotku omjera FEV1/FVC između skupina. FEV1, *forced expiratory volume in first second*; FVC, *forced vital capacity*.

4.8. Prikaz skupina prema ACQ

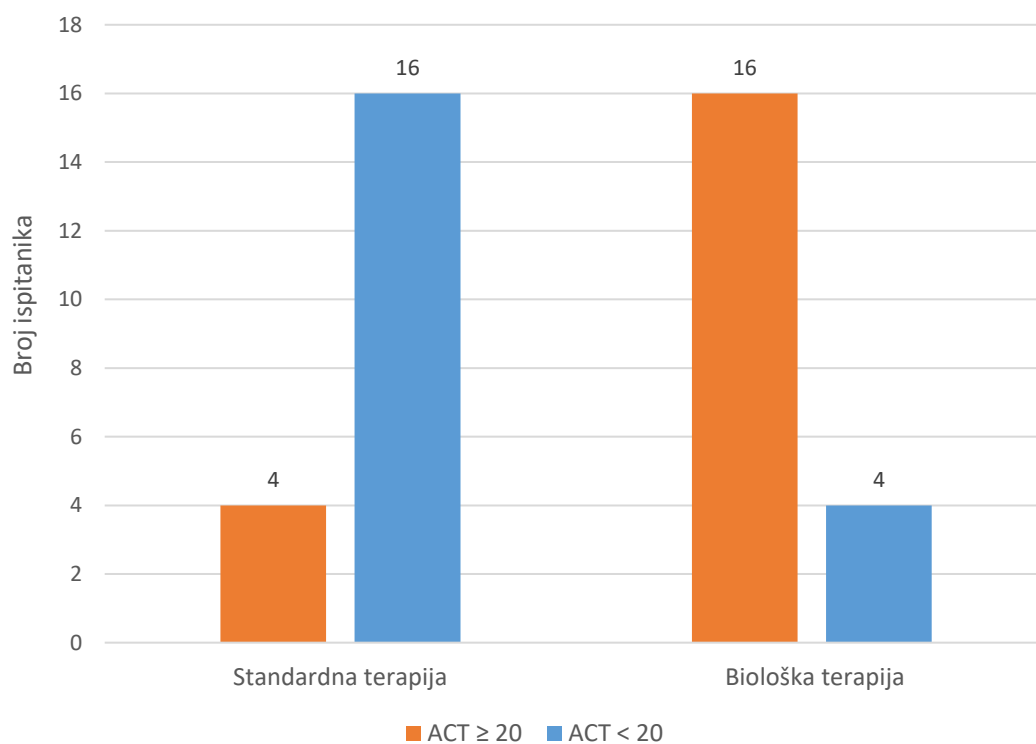
U skupini ispitanika na standardnoj terapiji 14 ih ima vrijednosti ACQ iznad 1,5 odnosno ima lošu kontrolu astme, dok ih 6 ima dobru kontrolu astme. U skupini ispitanika na biološkoj terapiji 3 ih ima lošu kontrolu astme, dok ih 17 ima dobru kontrolu astme (Slika 16.).



Slika 16. Usporedba ispitanika prema ACQ. ACQ, *asthma control questionnaire*.

4.9. Prikaz skupina prema ACT

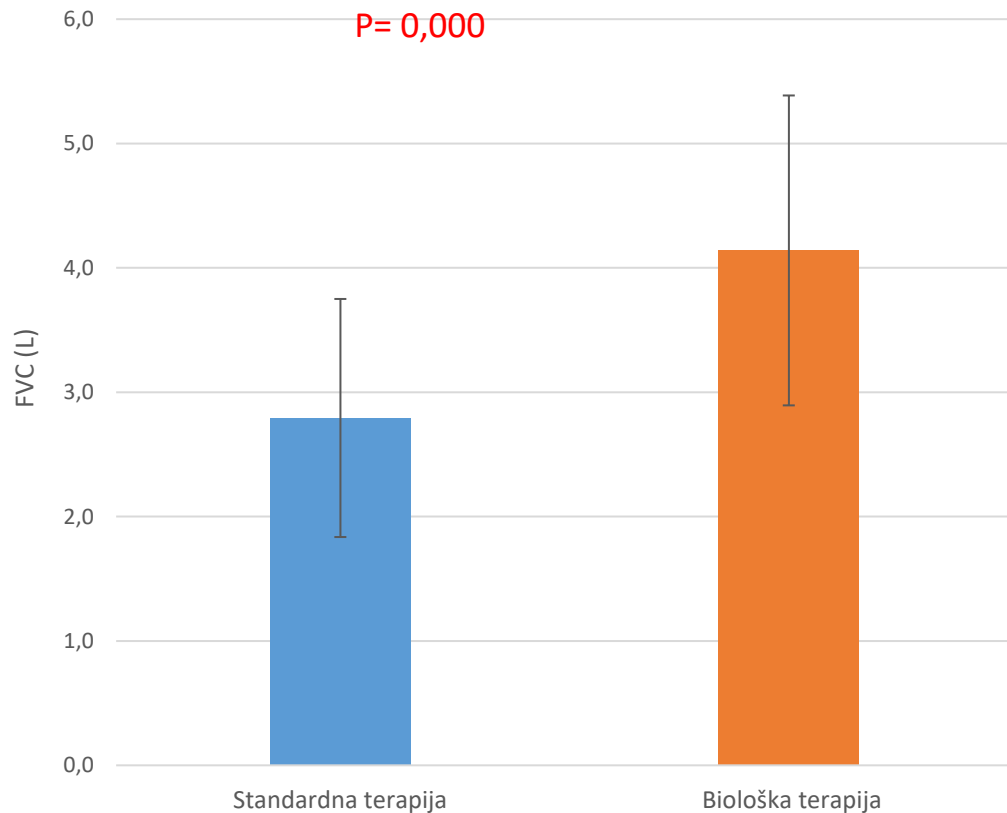
U skupini ispitanika na standardnoj terapiji 16 ih ima vrijednosti ACT ispod 20 odnosno ima lošu kontrolu astme, dok ih 4 ima dobru kontrolu astme. U skupini ispitanika na biološkoj terapiji 4 ih ima lošu kontrolu astme, dok ih 16 ima dobru kontrolu astme (Slika 17.).



Slika 17. Usporedba ispitanika prema ACT. ACT, *asthma control test*.

4.10. Usporedba FVC (L) između skupina

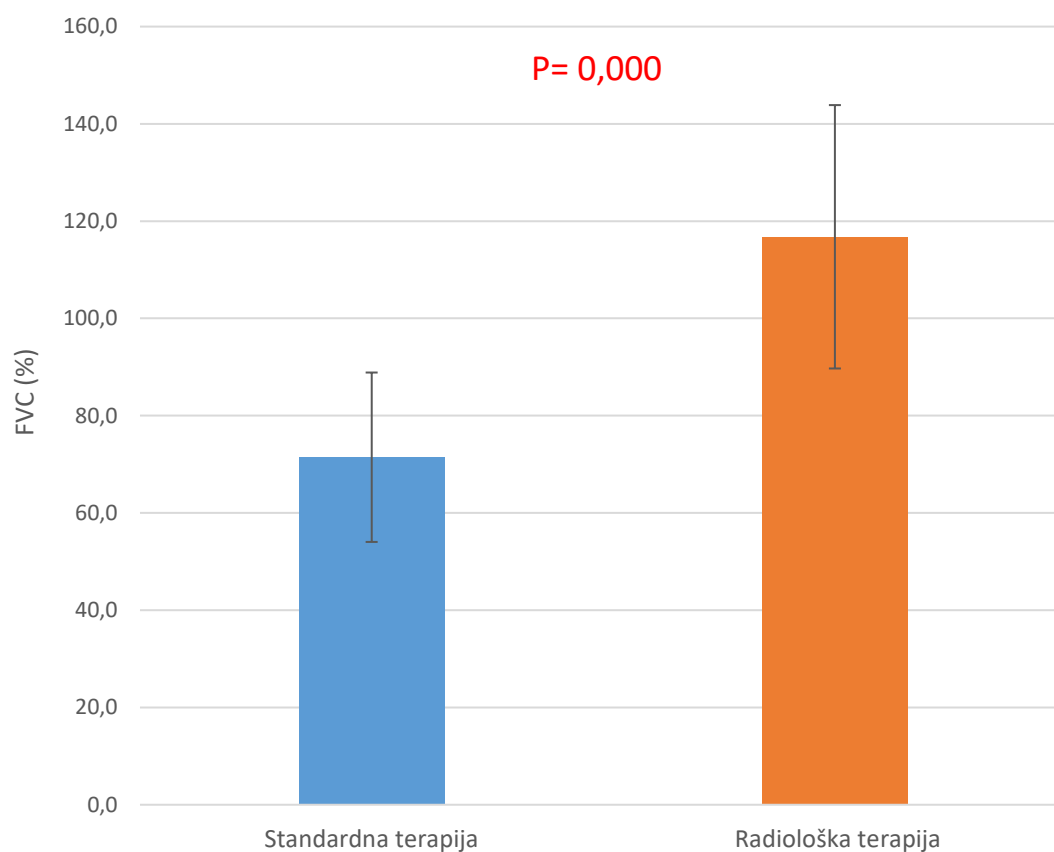
Usporedbom vrijednosti FVC (L) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji utvrđena je statistički značajna razlika ($p=0,000$). Vrijednosti FVC (L) su značajno više u skupini na biološkoj terapiji (Slika 18.).



Slika 18. Prikaz značajne razlike u vrijednosti FVC (L) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji. FVC, *forced vital capacity*. Statistička obrada: Studentov t-test; stupci su prikazani kao $SV \pm SD$; statistička značajnost uzeta pri $p < 0,05$.

4.11. Usporedba FVC (%) između skupina

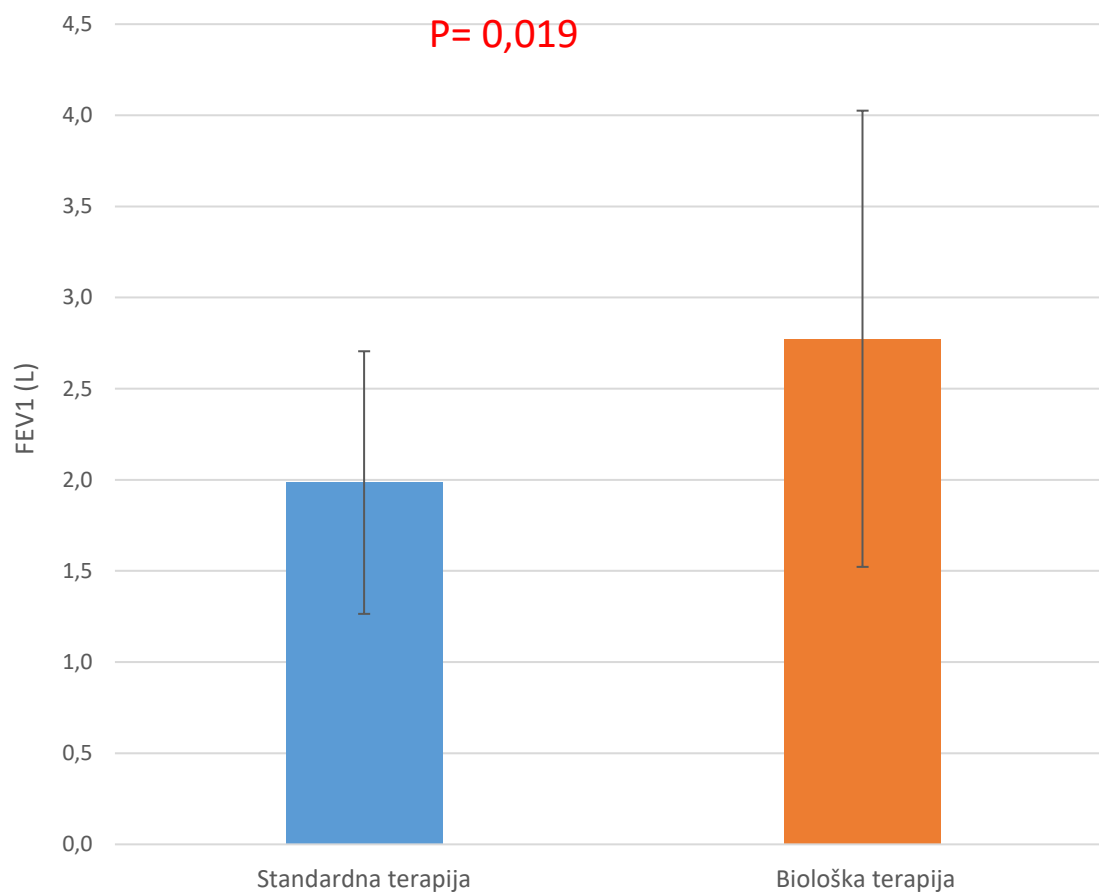
Usporedbom vrijednosti FVC (%) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji utvrđena je statistički značajna razlika ($p= 0,000$). Vrijednosti FVC (%) su značajno više u skupini na biološkoj terapiji (Slika 19.).



Slika 19. Prikaz značajne razlike u vrijednosti FVC (%) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji. FVC, *forced vital capacity*. Statistička obrada: Studentov t-test; stupci su prikazani kao $SV \pm SD$; statistička značajnost uzeta pri $p < 0,05$.

4.12. Usporedba FEV1 (L) između skupina

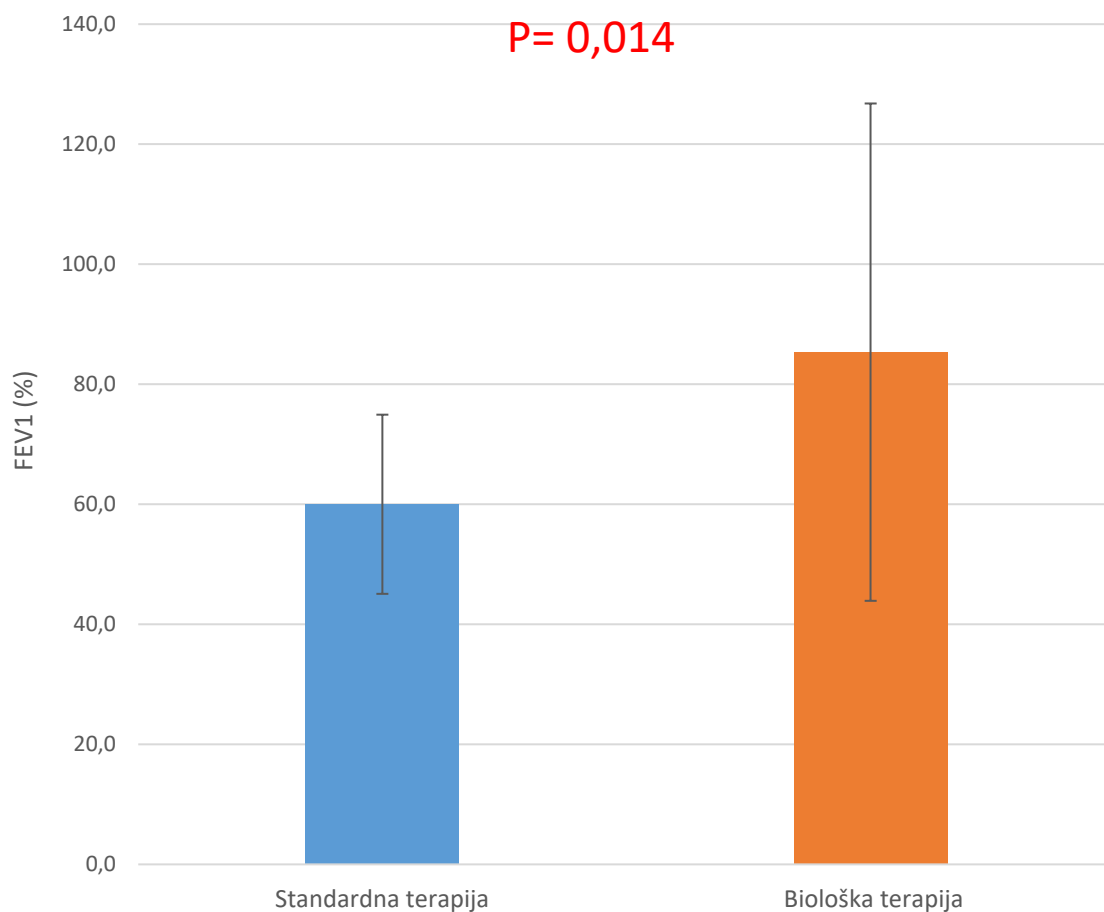
Usporedbom vrijednosti FEV1 (L) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji utvrđena je statistički značajna razlika ($p= 0,019$). Vrijednosti FEV1 (L) su značajno više u skupini na biološkoj terapiji (Slika 20.).



Slika 20. Prikaz značajne razlike u vrijednosti FEV1 (L) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji. FEV1, *forced expiratory volume in first second*. Statistička obrada: Studentov t-test; stupci su prikazani kao $SV \pm SD$; statistička značajnost uzeta pri $p < 0,05$.

4.13. Usporedba FEV1 (%) između skupina

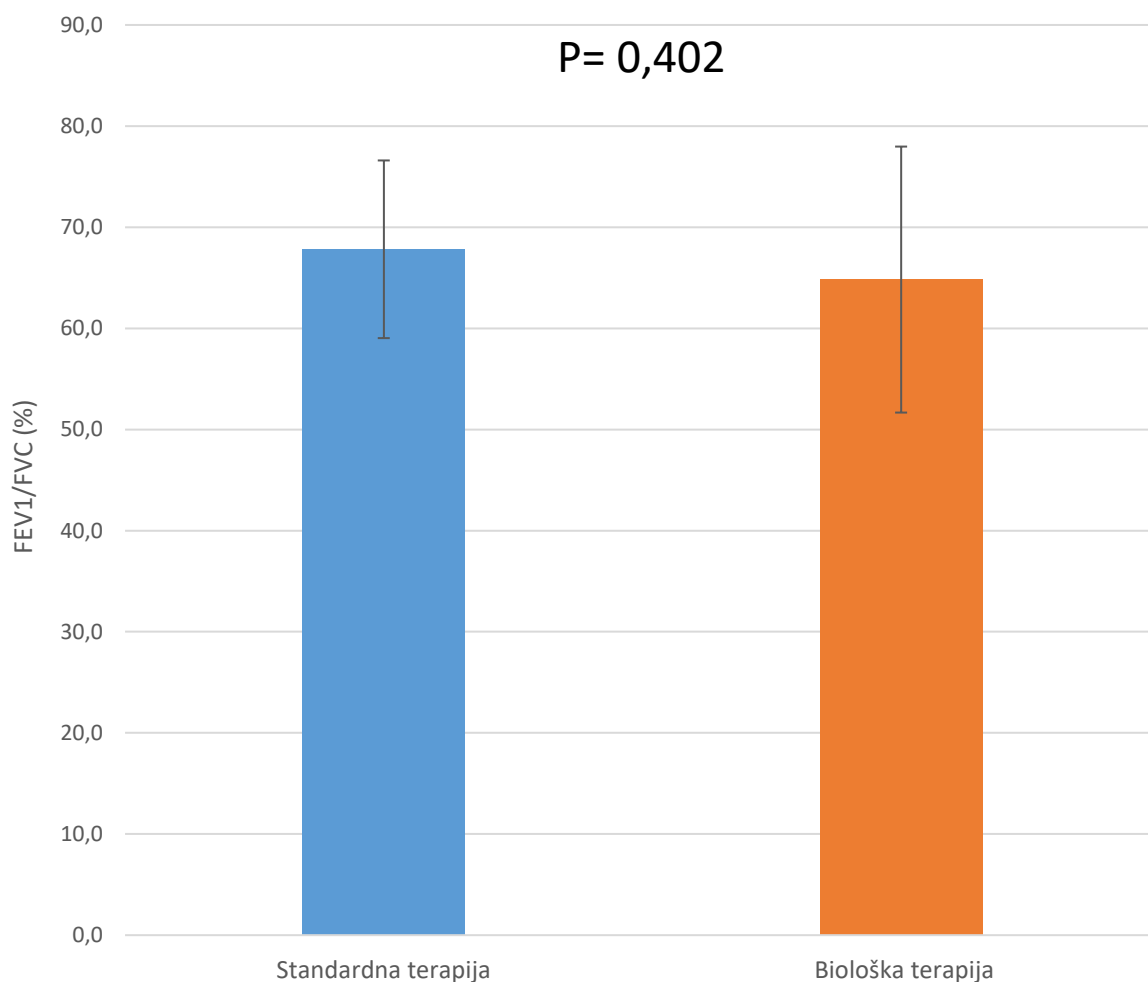
Usporedbom vrijednosti FEV1 (%) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji utvrđena je statistički značajna razlika ($p=0,014$). Vrijednosti FEV1 (%) su značajno više u skupini na biološkoj terapiji (Slika 21.).



Slika 21. Prikaz značajne razlike u vrijednosti FEV1 (%) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji. FEV1, *forced expiratory volume in first second*. Statistička obrada: Studentov t-test; stupci su prikazani kao $SV \pm SD$; statistička značajnost uzeta pri $p < 0,05$.

4.14. Usporedba FEV1/FVC (%) između skupina

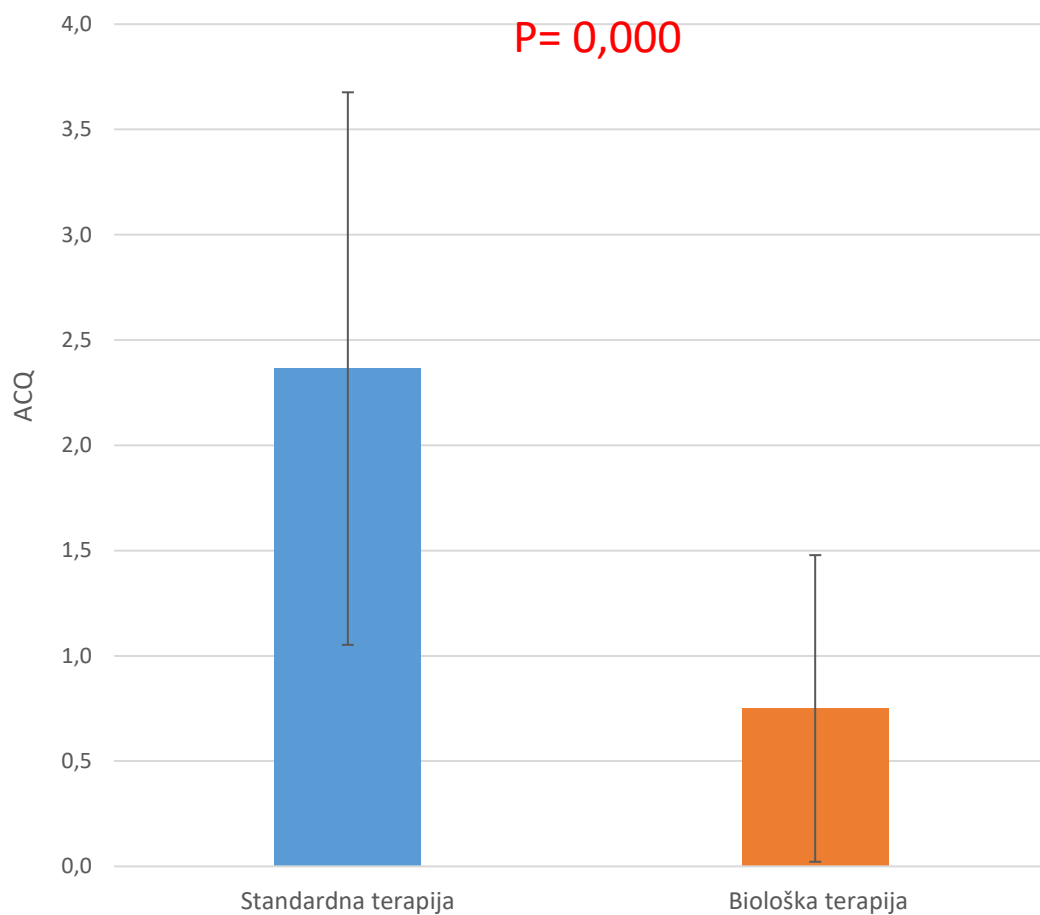
Usporedbom vrijednosti FEV1/FVC (%) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji nije utvrđena je statistički značajna razlika ($p=0,402$) (Slika 22.).



Slika 22. Prikaz značajne razlike u vrijednosti FEV1/FVC (%) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji. FEV1, *forced expiratory volume in first second*; FVC, *forced vital capacity*. Statistička obrada: Studentov t-test; stupci su prikazani kao SV±SD; statistička značajnost uzeta pri $p<0.05$.

4.15. Usporedba ACQ između skupina

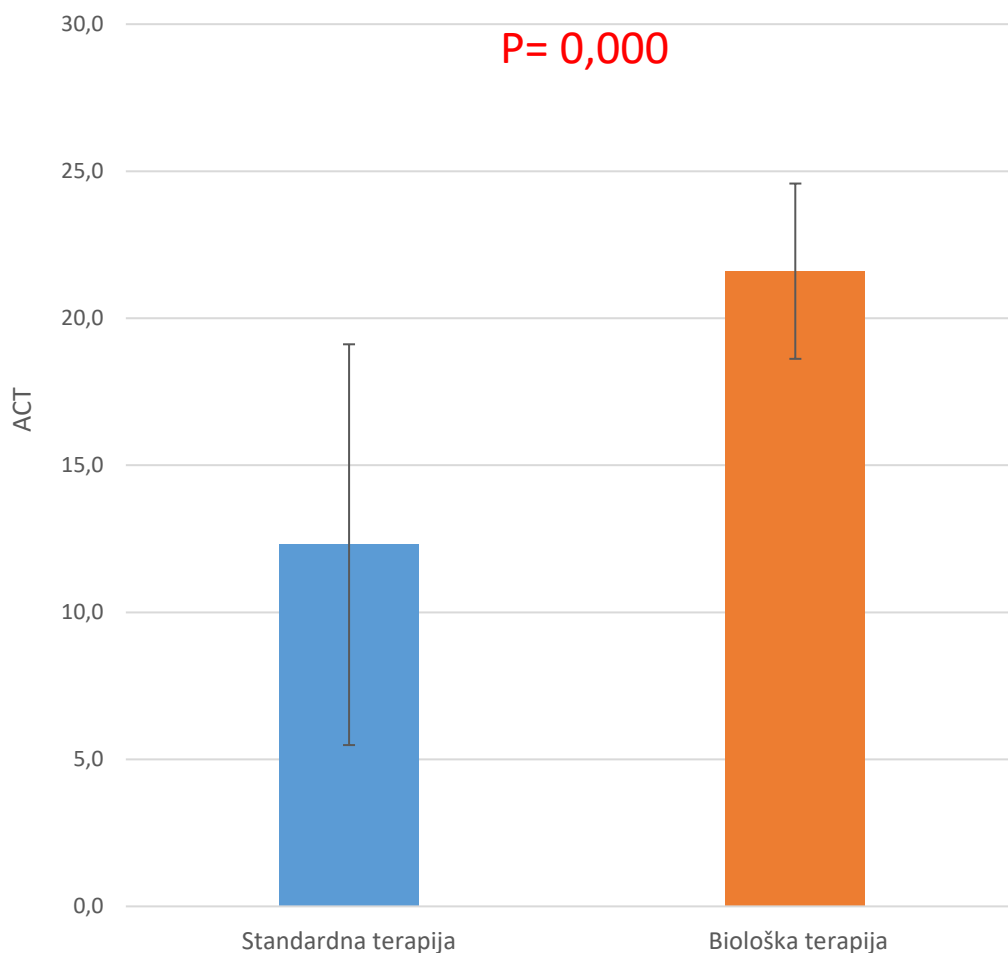
Usporedbom vrijednosti ACQ između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji utvrđena je statistički značajna razlika ($p= 0,000$). Skupina na biološkoj terapiji ima bolju kontrolu astme (Slika 23.).



Slika 23. Prikaz značajne razlike u vrijednosti ACQ između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji. ACQ, *asthma control questionnaire*. Statistička obrada: Studentov t-test; stupci su prikazani kao $SV \pm SD$; statistička značajnost uzeta pri $p < 0.05$.

4.16. Usporedba ACT između skupina

Usporedbom vrijednosti ACQ između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji utvrđena je statistički značajna razlika ($p= 0,000$). Skupina na biološkoj terapiji ima bolju kontrolu astme (Slika 24.).



Slika 24. Prikaz značajne razlike u vrijednosti ACT između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji. ACT, *asthma control test*. Statistička obrada: Studentov t-test; stupci su prikazani kao $SV \pm SD$; statistička značajnost uzeta pri $p < 0.05$.

4.17. Frekvencija normalnih vrijednosti FVC, FEV1 i FEV1/FVC u skupinama s dobrom i lošom kontrolom astme prema ACT

Usporedbom frekvencija pojave vrijednosti FVC i FEV1 $\geq 80\%$ između skupine s dobrom i skupine s lošom kontrolom astme prema ACT vrijednostima utvrđena je statistički značajna razlika (Slika 25. A i B), dok analizom frekvencija pojave vrijednosti omjera FEV1/FVC $\geq 70\%$ između spomenutih skupina nije utvrđena statistički značajna razlika (Slika 25. C). U skupini s dobrom kontrolom astme (ACT ≥ 20) 16 od 20 je ispitanika s vrijednostima FVC $\geq 80\%$, 13 s vrijednostima FEV1 $\geq 80\%$ te 8 s vrijednostima omjera FEV1/FVC $\geq 70\%$.

U skupini s lošom kontrolom astme (ACT < 20) 10 je ispitanika s vrijednostima FVC $< 80\%$, 16 s vrijednostima FEV1 $< 80\%$ te 12 s vrijednostima omjera FEV1/FVC $< 70\%$.

A	Fisherov egzaktni test $p = 0,047$	Dobra kontrola (ACT ≥ 20)	Loša kontrola (ACT < 20)	Ukupno
	FVC $< 80\%$	4	10	14
	FVC $\geq 80\%$	16	10	26
	Ukupno	20	20	40

B	Fisherov egzaktni test $p = 0,005$	Dobra kontrola (ACT ≥ 20)	Loša kontrola (ACT < 20)	Ukupno
	FEV1 $< 80\%$	7	16	23
	FEV1 $\geq 80\%$	13	4	17
	Ukupno	20	20	40

C	Fisherov egzaktni test $p = 0,626$	Dobra kontrola (ACT ≥ 20)	Loša kontrola (ACT < 20)	Ukupno
	FEV1/FVC $< 70\%$	12	12	24
	FEV1/FVC $\geq 70\%$	8	8	16
	Ukupno	20	20	40

Slika 25. Prikaz razlike u frekvencijama pojave normalnih vrijednosti FVC, FEV1 i omjera FEV1/FVC u skupinama s dobrom i lošom kontrolom astme prema ACT. FEV1, *forced expiratory volume in first second*; FVC, *forced vital capacity*; ACT, *asthma control test*. Statistika: Fisherov egzaktni test uz statističku značajnost $p < 0,05$.

4.18. Frekvencija normalnih vrijednosti FVC, FEV1 i FEV1/FVC u skupinama s dobrom i lošom kontrolom astme prema ACQ

Usporedbom frekvencija pojave vrijednosti FVC i FEV1 $\geq 80\%$ između skupine s dobrom i skupine s lošom kontrolom astme prema ACQ vrijednostima utvrđena je statistički značajna razlika (Slika 26. A i B), dok analizom frekvencija pojave vrijednosti omjera FEV1/FVC $\geq 70\%$ između spomenutih skupina nije utvrđena statistički značajna razlika (Slika 26. C). U skupini s dobrom kontrolom astme (ACQ <1,5) 19 od 23 je ispitanika s vrijednostima FVC $\geq 80\%$, 13 s vrijednostima FEV1 $\geq 80\%$ te 11 s vrijednostima omjera FEV1/FVC $\geq 70\%$.

U skupini s lošom kontrolom astme (ACQ $\geq 1,5$) 10 je ispitanika s vrijednostima FVC <80%, 16 s vrijednostima FEV1 <80% te 12 s vrijednostima omjera FEV1/FVC <70%.

A	Fisherov egzaktni test $p = 0,008$	Dobra kontrola (ACQ < 1,5)	Loša kontrola (ACQ $\geq 1,5$)	Ukupno
	FVC < 80%	4	10	14
	FVC $\geq 80\%$	19	7	26
	Ukupno	23	17	40

B	Fisherov egzaktni test $p = 0,000$	Dobra kontrola (ACQ < 1,5)	Loša kontrola (ACQ $\geq 1,5$)	Ukupno
	FEV1 < 80%	10	16	26
	FEV1 $\geq 80\%$	13	1	14
	Ukupno	23	17	40

C	Fisherov egzaktni test $p = 0,198$	Dobra kontrola (ACQ < 1,5)	Loša kontrola (ACQ $\geq 1,5$)	Ukupno
	FEV1/FVC < 70%	12	12	24
	FEV1/FVC $\geq 70\%$	11	5	16
	Ukupno	23	17	40

Slika 26. Prikaz razlike u frekvencijama pojave normalnih vrijednosti FVC, FEV1 i omjera FEV1/FVC u skupinama s dobrom i lošom kontrolom astme prema ACQ. FEV1, *forced expiratory volume in first second*; FVC, *forced vital capacity*; ACQ, *asthma control questionnaire*. Statistika: Fisherov egzaktni test uz statističku značajnost $p < 0,05$.

5. RASPRAVA

Astma je globalno raširena bolest koja se dijagnosticira kod sve većeg broja ljudi iz godine u godinu. Nekima naoko bezazlena bolest može uzrokovati i po život opasna stanja ukoliko se ne liječi i drži pod adekvatnom kontrolom. Astma uvelike utječe na kvalitetu života oboljelih jer ograničava jednu od osnovnih ljudskih funkcija, a to je disanje. Dovodi do nedostatka zraka, otežanog disanja, piskanja, kašlja, nakupljanja sekreta u dišnim sustavima te značajnog ograničavanja kretanja (1). Mnogi oboljeli imaju problema jer zbog svojih simptoma izostaju s nastave i radnih mjesta. Također učestale egzacerbacije, odnosno pogoršanja nerijetko dovode do hospitalizacija koje dodatno opterećuju samog pacijenta, ali i zdravstveni sustav. Na sreću, u današnje vrijeme uz pravilnu dijagnostiku i lijekove moguće je ostvariti dobru kontrolu astme te ovladati njezinim simptomima kako ne bi stvarala poteškoće u svakodnevnom funkcioniranju oboljelih (2).

Liječenje astme kompleksan je proces koji zahtijeva redovite kontrole, procjene i prilagodbe terapije. Također ono zahtijeva i holistički pristup obzirom na to da je mehanizam nastanka astme veoma kompleksan te na njega utječu mnogi faktori, kako oni unutarnji tako i vanjski (6). GINA organizacija razvrstala je liječene astme u nekoliko koraka, konkretno pet. Koraci u liječenju i terapijske opcije raspoređene su ovisno o težini i učestalosti manifestacije simptoma (2). Baza liječenja odnosno standardna terapija astme sačinjena je prije svega od β -agonista i antikolinergika koji djeluju kao bronhodilatatori i kortikosteroida koji usporavaju i koče upalne procese prisutne kod astme. β -agoniste podijelili smo u dvije skupine ovisno o dužini djelovanja pa tako govorimo o brzodjelujućim β -agonistima SABA i dugodjelujućim β -agonistima LABA. Kortikosteroide, koji su dio standardne terapije, možemo podijeliti sukladno primjeni pa tako imamo inhalatorne, peroralne i intravenozne. Sve nabrojane vrste koriste se u liječenju astme (1).

Sukladno učestalosti i težini simptoma koraci GINA smjernica pojačavaju terapiju i određuju na koji način odgovoriti na prisutne simptome. Kod teške trajne astme koja unatoč maksimalnoj terapiji i dalje nije pod dobrom kontrolom te su prisutne učestale egzacerbacije sugerira se razmatranje indikacije za uvođenje biološke terapije (2). Biološka terapija usmjerena je na rješavanje osnovnih uzroka stanja, a ne samo na redukciju simptoma kao što je to slučaj kod standardne terapije. To su modificirani proteini ili antitijela koja specifično napadaju i moduliraju određene komponente imunološkog sustava koji posljedično uzrokuju upalu i preosjetljivost dišnog sustava kojeg možemo vidjeti kod teške astme (36). Od uvođenja

biološke terapije prije 20 godina pa do danas, ona predstavlja put preciznoj medicini i velikom farmakološkom napretku (44). Za pacijente to označava značajno poboljšanje u vidu redukcije simptoma, bolje kontrole bolesti, a posljedično i bolju kvalitetu života i veću slobodu (2).

Ovo istraživanje provedeno je s ciljem prikaza pozitivnih učinaka biološke terapije na pacijente s teškom astmom u usporedbi sa standardnom terapijom. Nedostatak istraživanja je malen uzorak ($n=40$) koji ne prikazuje statistički značajne rezultate za određene vrijednosti poput omjera FEV1/FVC. U sklopu pretraživanja dostupne literature može se zaključiti kako nema mnogo istraživanja koja se bave usporedbom kontrole teške astme kod pacijenata na standardnoj terapiji i pacijenata na biološkoj terapiji. Ukupan broj ispitanika podjednako je raspodijeljen po pitanju spola ispitanika, iako je kod skupine liječene standardnom terapijom veći broj muškaraca, a kod skupine pacijenata na biološkoj terapiji veći broj žena. U skupini liječenoj standardnom terapijom bilo je 13 muškaraca i 7 žena, dok je u skupini liječenoj biološkom terapijom bilo 8 muškaraca i 12 žena. Usporedba kontrole bolesti u ovom istraživanju napravljena je usporedbom vrijednosti spirometrije (FEV1, FVC, FEV1/FVC), kao jedne od glavnih dijagnostičkih metoda kod astme, te usporedbom vrijednosti upitnika o kontroli astme: ACT i ACQ. Prilikom usporedbe vrijednosti FVC (L) između skupina ispitanika na standardnoj terapiji i onih na biološkoj terapiji utvrđena je statistički značajna razlika, te su vrijednosti FVC (L) bile znatno više u skupini ispitanika na biološkoj terapiji. Također, kod usporedbe vrijednosti FEV1(L) utvrđena je statistički značajna razlika te su vrijednosti FEV1 (L) značajno više kod ispitanika na biološkoj terapiji. Usporedba vrijednosti ACQ između skupina utvrđuje statistički značajnu razliku te pokazuje kako skupina na biološkoj terapiji ima bolju kontrolu astme. Također kod usporedbe vrijednosti ACT između dviju skupina utvrđena je statistički značajna razlika te pokazuje kako skupina na biološkoj terapiji ima bolju kontrolu astme. Rezultati potvrđuju hipotezu koja navodi da pacijenti s dijagnozom teške astme liječeni biološkom terapijom imaju bolju kontrolu bolesti od pacijenata s teškom astmom na standardno terapiji. S rezultatima istraživanja poklapaju se i rezultati drugih istraživanja koja su procjenjivala pozitivne učinke biološke terapije. Pa tako retrospektivno istraživanje od Abbas F. i suradnika provedeno u kliničkom okruženju pokazuje kako je biološka terapija imala pozitivan učinak na egzacerbacije, kontrolu astme, i plućnu funkciju (45). Istraživanje pokazuje statistički značajne razlike u broju egzacerbacija tijekom perioda od godinu dana, u upotrebi oralnih kortikosteroida, vrijednosti FEV1 te rezultata ACT upitnika (45). Također u istraživanju od Benoni R. i suradnika ispitana je razlika u odgovoru na biološku terapiju obzirom na spol i

dob. Cilj istraživanja bio je istražiti promjene u vrijednostima plućne funkcije, u upotrebi oralnih kortikosteroida i kontroli astme u periodu od godinu dana prije i poslije primjene biološke terapije, te utvrditi postoji li razlika obzirom na dob i spol ispitanika (46). Rezultati su pokazali kako nema statistički značajne razlike u dobi i spolu među ispitanicima. Također je upotreba oralnih kortikosteroida smanjena za 82% u prosjeku prije i nakon primjene biološke terapije. Vrijednosti FEV1 brže su rasle kod žena, već nakon prvog mjeseca terapije, dok je kod muškaraca najveći porast u vrijednostima FEV1 bio vidljiv nakon 12 mjeseci terapije (46). Vrijednosti ACT pokazuju značajno poboljšanje u kontroli astme podjednako kod muškaraca i žena u svim dobnim skupinama (46).

Biološka terapija veliki je iskorak u liječenju teške astme i uvelike olakšava svakodnevicu oboljelih te im pruža bolju kvalitetu života. To je vrlo učinkovit način smanjenja egzacerbacija astme i poboljšanja kontrole astme kod pacijenata s teškom astmom (2).

Značajno smanjuje potrebu za kortikosteroidima kod pacijenata koji o njima ovise zbog kontrole bolesti. Problem biološke terapije je što ti lijekovi višestruko skuplji od standardne terapije te nisu jednako dostupni. Njihova primjena zahtijeva injekcije ili infuzije, što može biti manje prikladno za neke pacijente.

Ukratko, standardna terapija je prva linija liječenja za većinu bolesnika s astmom i može pružiti učinkovitu kontrolu astme u mnogim slučajevima. Međutim, za bolesnike s teškom astmom biološki lijekovi nude ciljanu i snažnu opciju liječenja za postizanje bolje kontrole astme i smanjenje rizika od egzacerbacija.

6. ZAKLJUČAK

Liječenje astme i kontrola simptoma složen je i dinamičan proces. Iako dobar dio pacijenata s astmom dobro odgovara na standardnu terapiju i postiže dobru kontrolu bolesti. Dio pacijenata unatoč maksimalnoj terapiji ne uspijeva postići dobru kontrolu bolesti, čime je značajno narušena njihova kvaliteta života. Kod takvih pacijenata preporučuje se uvođenje biološke terapije. Usporedbom kontrole bolesti pacijenata s teškom astmom na standardnoj terapiji i pacijenata na biološkoj terapiji uočeno je da pacijenti na biološkoj terapiji imaju značajno bolju kontrolu bolesti, odnosno veće vrijednosti testova plućne funkcije (FEV1, FVC i omjera FEV1/FVC) te bolje vrijednosti upitnika za kontrolu astme, odnosno više vrijednosti ACT i niže vrijednosti ACQ. Biološka terapija ima pozitivne učinke na kvalitetu života oboljelih od teške astme.

LITERATURA

1. Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Astma [Internet]. Split: Placebo; 2000 [citirano 26. travanj 2022]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/astma>
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2023 [Citirano 1 srpanj 2023] Dostupno na: www.ginasthma.org
3. Global burden of 369 iseseas and injuries in 204 countries and territories. *Lancet* 2020;396(10258):1204-1222.
4. Leader D. FEV1/FVC Ratio in Spirometry: Uses, Procedure, Results [Internet]. [citirano 10. srpanj 2023]. Dostupno na: <https://www.verywellhealth.com/fev1fvc-ratio-of-fev1-to-fvc-spirometry-914783>
5. Jin HJ. Biological treatments for severe asthma. *Yeungnam Univ J Med*. 2020;37:262–268.
6. Turner S, Gibson P, Kumar Madala S, Perret JL, Dharmage SC, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246.
7. Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FEH. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respir Med*.2019;149:16-22.
8. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report II: Guidelines for the diagnosis and managment of asthma. *Lippincotts Prim Care Pract*. 1997;2(6):578-588.
9. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*.2012;181(4):315-323.
10. Gillissen A, Paparoupa M. Inflammation and infections in asthma. *Clin Respir J*.2015;9(3):257-269.
11. Liu MC, Hubbard WC, Proud D, Stealey BA, Galli SJ, Kagey-Sobotka A, et al. Immediate and late inflammatory responses to ragweed antigen challenge of the peripheral airways in allergic asthmatics. Cellular, mediator, and permeability changes.

- Am Rev Respir Dis. 1991;144(1):51–58.
12. Riccio MM, Proud D. Evidence that enhanced nasal reactivity to bradykinin in patients with symptomatic allergy is mediated by neural reflexes. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(6):1252-1263.
 13. Peebles RS, Permutt S, Togias A. Rapid reversibility of the allergen-induced pulmonary late-phase reaction by an intravenous beta2-agonist. *J Appl Physiol.* 1998;84(5):1500-1505.
 14. Jahnsen FL, Moloney ED, Hogan T, Upham JW, Burke CM, Holt PG. Rapid dendritic cell recruitment to the bronchial mucosa of patients with atopic asthma in response to local allergen challenge. *Thorax.* 2001;56(11):823-826.
 15. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med.* 1990;323(15):1033-1039.
 16. 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(22):1699-1705.
 17. Robinson DS. The role of the T cell in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010.;126(6):1081-1091.
 18. Mikhak Z, Fukui M, Farsidjani A, Medoff BD, Tager AM, Luster AD. Contribution of CCR4 and CCR8 to antigen-specific T(H)2 cell trafficking in allergic pulmonary inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):67-73.
 19. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest.* 1999;103(6):779-788.
 20. Ingram JL, Kraft M. IL-13 in asthma and allergic disease: asthma phenotypes and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):829-842.
 21. Xue L, Gyles SL, Wetley FR, Gazi L, Townsend E, Hunter MG, et al. Prostaglandin D2 causes preferential induction of proinflammatory Th2 cytokine production through an action on chemoattractant receptor-like molecule expressed on Th2 cells. *J Immunol.* 2005;175(10):6531-6536.

22. Mitchell HW, Sparrow MP. Increased responsiveness to cholinergic stimulation of small compared to large diameter cartilaginous bronchi. *Eur Respir J*. 1994;7(2):298-305.
23. Adler A, Cowley EA, Bates JHT, Eidelman DH. Airway-parenchymal interdependence after airway contraction in rat lung explants. *J Appl Physiol*. 1998;85(1):231-237.
24. Liu MC, Bleecker ER, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Niv Y, McLemore TL, et al. Evidence for elevated levels of histamine, prostaglandin D2, and other bronchoconstricting prostaglandins in the airways of subjects with mild asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(1):126-132.
25. Skloot G, Permutt S, Togias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *J Clin Invest*. 1995;96(5):2393–2403.
26. Taylor YJ, Tapp H, Shade LE, Liu TL, Mowrer JL, Dulin MF. Impact of Shared Decision Making on Asthma Quality of Life and Asthma Control among Children. *J Asthma*. 2018;55(6):675-683.
27. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;88(1):CD001117.
28. Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(6):566-577.
29. Cabana MD, Slish KK, Evans D, Mellins RB, Brown RW, Lin X, et al. Impact of physician asthma care education on patient outcomes. *Pediatrics*. 2006;117(6):2149-2157.
30. Maguire P, Pitceathly C. Clinical review Key communication skills and how to acquire them. *BMJ*. 2002; 325(7366):697-700.
31. Clark NM, Cabana MD, Nan B, Gong ZM, Slish KK, Birk NA, et al. The clinician-patient partnership paradigm: outcomes associated with physician communication behavior. *Clin Pediatr*. 2008;47(1):49-57.
32. About Us - Global Initiative for Asthma [Internet]. [citirano 15. srpanj 2023.]. Dostupno

na: <https://ginasthma.org/about-us/>

33. Powell C, White R, Primhak R. Asthma management guidelines. *BMJ*. 2020;306(6885):1322.
34. Chester N, Mottram DR. Beta2-Agonists. *Drugs Sport Seventh Ed*. 2022;173-187.
35. Alangari AA. Corticosteroids in the treatment of acute asthma. *Ann Thorac Med*. 2014;9(4):187-192.
36. Hossny E, Caraballo L, Casale T, El-Gamal Y, Rosenwasser L. Severe asthma and quality of life. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):28.
37. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol*. 2020;11:603312.
38. Chupp GL, Kaur R, Mainardi A. New Therapies for Emerging Endotypes of Asthma. *Annu Rev Med*. 2020;71:289-302.
39. Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, López-Garza MI, Lazarini-Ruiz JF, Gutiérrez-Quiroz KV, et al. Biologic Therapies for Asthma and Allergic Disease: Past, Present, and Future. *Pharm* 2023;16(2):270.
40. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for Severe Asthma: Treatment-Specific Effects Are Important in Choosing a Specific Agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1379-1392.
41. Guyton IH. *Medicinska fiziologija*. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
42. Asthma Control Test (ACT) [Internet]. [citirano 19. srpanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/act.php>
43. Qoltech - Measurement of Health-Related Quality of Life & Asthma Control [Internet]. [citirano 19. srpanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.qoltech.co.uk/acq.html>
44. Bulat- Kardum L. Jesmo li napredovali u liječenju astme ? *Medicus*. 2021;(30):193–198.
45. Abbas F, Georas S, Cai X, Khurana S. Asthma biologics: Real-world effectiveness, impact of switching biologics, and predictors of response. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(6):655-660.

46. Benoni R, Panunzi S, Batani V, Moretti F, Fuggini S, Todesco M, et al. Clinical response to biologicals for severe asthma: any relevance for sex in different age ranges? *ERJ Open Res.* 2022;8(3):00670-2021.

PRIVITCI

Privitak A: Popis ilustracija

Tablice

Tablica 1. GINA (Global Initiative for Asthma) smjernice za liječenje astme.	12
Tablica 2. Usporedba karakteristika upitnika za procjenu kontrole astme.	21

Slike

Slika 1. Mjerenje forsiranog ekspiracijskog volumena (FEV1 - Forced expiratory volume) i vitalnog kapaciteta (FVC - Forced vital capacity).	2
Slika 2. Shematski prikaz patofiziologije astme.	5
Slika 3. Prikaz normalne anatomije bronha i suženja glatkog mišićnog tkiva dišnog puta.	8
Slika 4. Personalizirani pristup pacijentu u liječenju astme.	10
Slika 5. Raspršivači inhalatornih lijekova.	14
Slika 6. Djelovanje biološke terapije na specifične imunološke stanice.	16
Slika 7. Doze i indikacije za biološku terapiju kod teške astme.	17
Slika 8. Spirogram s respiracijskim volumenima i kapacitetima.	20
Slika 9. Prikaz spolne raspodjele ispitanika liječenih standardnom terapijom.	23
Slika 10. Prikaz spolne raspodjele ispitanika liječenih biološkom terapijom.	24
Slika 11. Prikaz dobne raspodjele liječenih standardnom terapijom.	25
Slika 12. Prikaz dobne raspodjele liječenih biološkom terapijom.	26
Slika 13. Usporedba ispitanika po postotku FVC-a između skupina.	27
Slika 14. Usporedba ispitanika po postotku FEV1 između skupina.	28
Slika 15. Usporedba ispitanika po postotku omjera FEV1/FVC između skupina.	29
Slika 16. Usporedba ispitanika prema ACQ.	30
Slika 17. Usporedba ispitanika prema ACT.	31
Slika 18. Prikaz značajne razlike u vrijednosti FVC (L) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji.	32
Slika 19. Prikaz značajne razlike u vrijednosti FVC (%) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji.	33
Slika 20. Prikaz značajne razlike u vrijednosti FEV1 (L) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji.	34

Slika 21. Prikaz značajne razlike u vrijednosti FEV1 (%) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji.	35
Slika 22. Prikaz značajne razlike u vrijednosti FEV1/FVC (%) između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji.	36
Slika 23. Prikaz značajne razlike u vrijednosti ACQ između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji.	37
Slika 24. Prikaz značajne razlike u vrijednosti ACT između skupine na standardnoj terapiji i skupine na biološkoj terapiji.	38
Slika 25. Prikaz razlike u frekvencijama pojave normalnih vrijednosti FVC, FEV1 i omjera FEV1/FVC u skupinama s dobrom i lošom kontrolom astme prema ACT.	39
Slika 26. Prikaz razlike u frekvencijama pojave normalnih vrijednosti FVC, FEV1 i omjera FEV1/FVC u skupinama s dobrom i lošom kontrolom astme prema ACQ.	40

Privitak B: Prikaz ACT i ACQ upitnika

Upitnik o kontroli astme (ACT – Asthma control test)

1. U protekla 4 tjedna, koliko često Vas je astma ometala na poslu, na nastavi, ili kod kuće?
 1. Stalno
 2. Vrlo često
 3. Ponekad
 4. Rijetko
 5. Nikad
2. U protekla 4 tjedna, koliko često ste osjećali da nemate zraka?
 1. Više od jednom dnevno
 2. Jednom dnevno
 3. 3-6 puta tjedno
 4. Jednom ili dva puta tjedno
 5. Nikada
3. U protekla 4 tjedna, koliko često ste zbog simptoma astme (hripanje, kašljanje, osjećaj da nemate zraka, stezanje ili bol u prsima) budili noću ili ujutro ranije nego obično?
 1. 4 ili više noći tjedno
 2. 2-3 noći tjedno
 3. Jednom tjedno
 4. Jedno ili dva puta tjedno
 5. Nikada
4. U protekla 4 tjedna, koliko često ste kao lijek koristili inhalator brzog djelovanja (npr. salbutamol)?
 1. 3 ili više puta dnevno
 2. 1 ili 2 puta dnevno
 3. 2 ili 3 puta tjedno
 4. Jedno tjedno ili rjeđe
 5. Nikada
5. Kako biste ocijenili kontrolu nad svojom astmom u protekla 4 tjedna?
 1. Izvan kontrole
 2. Pod slabom kontrolom
 3. Donekle pod kontrolom
 4. Pod dobrom kontrolom
 5. Potpuno pod kontrolom

Upitnik o kontroli astme (ACQ – Asthma control questionnaire)

1. U prosjeku, tijekom posljednjih tjedan dana, koliko često Vas je astma budila noću?
 0. Nijednom
 1. Gotovo nijednom
 2. Na nekoliko minuta
 3. Nekoliko puta
 4. Puno puta
 5. Jako puno puta
 6. Nisam mogao/la spavati zbog astme
2. U prosjeku, tijekom posljednjih tjedan dana, koliko su bili izraženi simptomi Vaše astme ujutro nakon buđenja?
 0. Bez simptoma
 1. Vrlo blagi simptomi
 2. Umjereno teški simptomi
 3. Prilično teški simptomi
 4. Teški simptomi
 5. Vrlo teški simptomi
3. Sveukupno, tijekom posljednjih tjedan dana, koliko Vas je astma ograničavala u Vašim aktivnostima?
 0. Nimalo
 1. Vrlo blago
 2. Blago
 3. Umjereno
 4. Značajno
 5. Izrazito
 6. U potpunosti je ograničavala moje aktivnosti
4. Sveukupno, tijekom posljednjih tjedan dana, u kolikoj ste mjeri osjećali kratkoću daha?
 0. Nimalo
 1. Malo
 2. Umjereno
 3. Poprilično
 4. U velikoj mjeri
 5. U vrlo velikoj mjeri
5. Sveukupno, tijekom posljednjih tjedan dana, koliko vremena ste „zviždali“?
 0. Nimalo
 1. Gotovo nimalo
 2. Malo vremena
 3. Umjereno
 4. Većinu vremena
 5. Cijelo vrijeme
6. U prosjeku, tijekom posljednjih tjedan dana, koliko ste potisaka kratkodjelujućeg bronhodilatatora (Ventolin ili Atrovent) uzimali dnevno?

0. Nijedan
1. Jedan do dva potisaka na dan
2. Tri do četiri potisaka na dan
3. Pet do osam potisaka na dan
4. Devet do dvanaest potisaka na dan
5. Trinaest do šesnaest potisaka na dan
6. Više od šesnaest potisaka na dan

Ispunjava član medicinskog osoblja:

7. FEV1 pre- bronhodilatorni:

FEV1 predviđeni:

FEV1 % predviđenog:

0. >95% predviđenog
1. 95-90%
2. 89-80%
3. 79-70%
4. 69-60%
5. 59-50%
6. <50% predviđenog

ŽIVOTOPIS

OSOBNNE INFORMACIJE:

Ime i prezime: Rina Srdoč Špoljarić

Spol: žensko

Datum i mjesto rođenja: 05.10.1997. Rijeka

Državljanstvo: Hrvatsko

OBRAZOVANJE: Nakon završetka Osnovne škole „Srdoči“ u Rijeci upisala sam Medicinsku školu u Rijeci smjer medicinska sestra-tehničar opće njege 2012. te maturirala 2017. godine. Iste godine upisujem Preddiplomski stručni studij Sestrinstvo na Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci i 2020. godine stječem zvanje stručna prvostupnica sestrinstva. 2021. godine upisujem na istom fakultetu Sveučilišni diplomski studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu.

RADNO ISKUSTVO: Od 2020. godine zaposlena sam u Kliničkom bolničkom centru Rijeka na mjestu prvostupnice sestrinstva prvo na Klinici za radioterapiju i onkologiju, a zatim na Zavodu za pulmologiju.

GOVORNE VJEŠTINE: Razumijevanje, govor i pisanje engleskog jezika, te poznavanje osnova govora talijanskog jezika.

RAČUNALNE VJEŠTINE: Osnove rada na računalu, poznavanje rada u MS office i na internetu, digitalni dizajn.