

Sunkios astmos samprata, diagnostika ir gydymas – ERS/ATS rekomendacijų praktiniai aspektai

Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: sunki astma, diagnostika, gydymas.

Santrauka. Apžvalgoje aptariami naujųjų tarptautinių sunkios astmos rekomendacijų praktiniai aspektai: sunkios astmos samprata, diagnostika ir gydymas.

Sunkia astma serga iki 10 proc. visų astma sergančių asmenų. Tai patys sunkiausi pacientai, kurių gyvenimo kokybę liga pablogina labiausiai, o sveikatos priežiūros išlaidos yra didžiausios. Europos respiratologų draugijos (ERS) ir Amerikos krūtinės draugijos (ATS) kartu parengtose sunkios astmos rekomendacijose pateikiama ligos apibrėžimas, diagnostika ir gydymas.

SUNKIOS ASTMOS APIBRĖŽIMAS

Astma laikoma sunkia, kai astmos gydymo intensyvumas per praėjusius metus atitiko 4 ir 5 gydymo pakopą pagal GINA (didelė inhaliuojamojo gliukokortikoido dozė kartu su ilgai veikiančiu beta 2 agonistu ar leukotrienų receptorių antagonistu/teofilinu) arba per praėjusius metus ≥ 50 proc. laiko buvo vartojami sisteminio poveikio gliukokortikoidai tam, kad astma netaptų nekontroliuojama, arba, nepaisant taikomo šio gydymo, astma liko nekontroliuojama.

Sunki astma nustatoma trimis etapais.

Pirmas etapas: patvirtinti astmos diagnozę ir identifikuoti sunkiai gydomą astmą. Būtina atskirti asmenis, sergančius vadinamąja sunkiai gydoma astma (angl. *difficult asthma*), kuriems, nustačius ir / ar gydant gretutinę patologiją, esama būklė smarkiai pagerėja. Todėl rekomenduojama, kad, esant sunkiai gydomai astmai (kaip ir kitais astmos atvejais), liga būtų diagnozuojama ir gydoma gydytojų specialistų. Sunkios astmos sąvoka apima tik tuos atvejus, kai astma yra atspari (refrakte-

rinė) gydymui ar kai gretutinių ligų, kaip antai sunkaus sinusito ar nutukimo, gydymas išlieka nepakankamas.

Antras etapas: atskirti sunkią astmą nuo nesunkios astmos. Kai nustatoma astmos diagnozė ir įvertinamos gretutinės ligos, sunkia astma laikoma tokia, kuriai gydyti reikia didelių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozių (1 lentelė) kartu su kitu kontroliuojamuoju vaistu (ir / ar sisteminio poveikio gliukokortikoidu), kad astma netaptų nekontroliuojama ar, nepaisant gydymo, ji lieka nekontroliuojama. Į sunkios astmos kategoriją patenka ir tie pacientai, kuriems buvo skirtas adekvatus bandomasis gydymas, bet, nesant pakankamo klinikinio atsako, jis nutrauktas. Taigi sunkios astmos samprata apima sunkią vaistams atsparią (taip pat ir gliukokortikoidams) astmą bei astmą, kurios eigą komplikuoja gretutinės ligos.

Trečias etapas: įvertinti, ar sunki astma yra kontroliuojama ar nekontroliuojama. Astma laikoma nekontroliuojama, jei yra bent vienas iš toliau pateiktų keturių kriterijų:

1. *Bloga simptomų kontrolė.* Astmos kontrolės klausimynas $>1,5$ balų, astmos kontrolės testas <20 balų (arba nėra gerai kontroliuojama per paskutinius 3 mėnesius pagal GINA kriterijus).
2. *Dažni sunkūs astmos paūmėjimai.* Per praėjusius metus buvo skirti du ir daugiau gydymo sisteminio poveikio gliukokortikoidais kursai (kiekvienas ilgesnės nei 3 dienų trukmės).
3. *Sunkūs astmos paūmėjimai.* Per praėjusius metus ligonis bent vieną kartą gydytas lignoninėje ar

1 lentelė. Didelės inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozės pagal ligonio amžių

Inhaliuojamasis gliukokortikoidas	Slenkstinė paros dozė mikrogramais, kuri laikoma didelė	
	Amžius 6–12 m.	Amžius >12 m.
Beklometazono dipropionatas	≥800 (DMI ar CFC DAI) ≥320 (HFA DAI)	≥2000 (DMI ar CFC DAI) ≥1000 (HFA DAI)
Budezonidas	≥800 (MDI ar DMI)	≥1600 (MDI ar DMI)
Ciklezonidas	≥160 (HFA DAI)	≥320 (HFA DAI)
Flutikazono propionatas	≥500 (HFA DAI ar DMI)	≥1000 (HFA DAI ar DMI)
Mometazono furoatas	≥500 (DMI)	≥800 (DMI)
Triamcinolono acetonidas	≥1200	≥2000

DMI – dozuoti miltelių inhaliatoriai, CFC – chlorofluorokarbonas, DAI – dozuoti aerozolio inhaliatoriai, HFA – hidrofluoralkanas.

2 lentelė. Ligos, kurios gali būti palaikytos sunkia astma

- Disfunkcinis dusulys/balso klosčių disfunkcija
- Lėtinė obstrukcinė plaučių liga
- Hiperventiliacija su panikos priepuoliais
- Obliteracinis bronchiolitas
- Širdies nepakankamumas
- Nepageidaujami vaistų reiškiniai, pvz., angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių vartojimas
- Bronchektazės / cistinė fibrozė
- Hipersensityvinis pneumonitas
- Hipereozinofiliniai sindromai
- Plaučių embolija
- Herpinis tracheobronchitas
- Endobronchiniai pažeidimai / svetimkūniai, pvz.: amiloidas, karcinoidas, trachėjos striktūra
- Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė
- Įgyta tracheobronchomaliacija
- Churg-Strauss sindromas

intensyvosios terapijos skyriuje, ar taikyta mechaninė plaučių ventiliacija.

4. **Bronchų obstrukcija.** Nepavartojus trumpai ar ilgai veikiančio bronchus plečiančio vaisto, FEV₁ <80 proc. normos, o FEV₁/FVC nesiekia apatinės normos ribos. Jei yra bent vienas nekontroliuojamos astmos kriterijus astmą gydant intensyviai (4 ir 5 pakopa pagal GINA), galima konstatuoti, kad pacientas serga sunkia astma. Pacientai, kuriems nekontroliuojamos astmos kriterijų nėra, bet astmos eiga pablogėja mažinant gliukokortikoidų dozę, irgi priskirtini sergantiems sunkia astma. Sunkios astmos nustatymas rodo, kad ateityje astmos eiga bus pavojinga (ligos paūmėjimai ir plaučių funkcijos praradimas), galimas vaistų šalutinis poveikis.

DIAGNOSTIKA

1 žingsnis. Nustatyti, ar pacientas serga astma. Paciento tyrimas turi būti pradedamas nuo nuodugnaus nusiskundimų ir ligos anamnezės išsiaiškinimo atkreipiant dėmesį į astmos simptomus: dusulį, kosulį, švilpimą krūtinėje, krūtinės veržimą, naktinius prabudimus. Be to, išsiaiškinami aplinkos, profesiniai ir kiti veiksniai, kurie

3 lentelė. Tyrimai, kuriuos tikslinga atlikti ligoniams, sergantiems sunkia astma, ir tipinės situacijos, kai juos galima atlikti

Tyrimai	Pastabos
Fiziologiniai	
Plaučių tūriai	Esant neaiškios kilmės dusuliui, rūkoriams.
Dujų difuzija plaučiuose	Rūkoriams, galima ir suaugusiesiems, kuriems astma prasidėjo vėlai.
Nespecifinis bronchų provokacijos mėginys (fizinis krūvis, metacholinas, manitolis ir pan.)	Esant normaliai ar beveik normaliai plaučių funkcijai, kad būtų paneigta astmos diagnozė.
Nosies azoto oksidas (NO), elektroninė mikroskopija, cilijų judrumas ir funkcija, genetinis tyrimas	Įtariant pirminę ciliarinę diskineziją.
Širdies būklės įvertinimas su kardiopulmoninio krūvio mėginiu / EKG ar be jų	Kai pacientas dūsta esant pakankamai plaučių funkcijai.
Laboratoriniai	
<i>Aspergillus</i> specifiniai IgE (svarstyti ir kitų grybelių)	Kai padidėjęs bendrasis IgE, yra centrinės bronchektazės ar eozinofilija kraujyje.
IgG, IgA ir IgM kiekis	Įtariant imunodeficito būklę pacientams, kuriems kartojasi infekcijos, yra bronchektazių.
Chloro kiekis prakaitu (jei reikia, ir genetinis tyrimas)	Įtariant cistinę fibrozę, esant bronchektazėms, mukociliarinio klirenso sutrikimams, nevaisingumui, šeiminei anamnezei.
Antibranduoliniai citoplazminiai antikūnai (ANCA)	Įtariant Churg-Strauss sindromą ar vaskulitą.
Endoskopiniai	
Bronchoskopija su endobronchine biopsija ar torakoskopinė biopsija	Paneigti kitoms ligoms, galima ir astmos fenotipui nustatyti.
Radiologiniai	
Krūtinės ąstos kompiuterinė tomografija	Įtariant kitas plaučių ligas, esant pokyčiams krūtinės ąstos rentgenogramoje. Šie radiologiniai pokyčiai leidžia įtarti kitas diagnozes: <ul style="list-style-type: none"> • matinis stiklas: hipersensityvinis pulmonitas, respiracinis bronchiolitas – intersticinė plaučių liga (jei rūko), narkomanija (pvz., kokainas); • bronchektazės: alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė, cistinė fibrozė, atipinės mikobakterijos ar kitos sisteminio imunodeficito būklės; • emfizema; • kvėpavimo takų augliai, svetimkūniai.
Psichologiniai	
Psichosocialinis/psichiatrinis įvertinimas	Sergantiems astma, kuriems psichosocialiniai sutrikimai gali būti pirminiai.

provokuoja astmos simptomus ar paūmėjimus. Beje, su nutukimu susiję kvėpavimo simptomai dažnai klaidingai interpretuojami kaip sukeliama astmos. Pasireiškiančius simptomus reikia atskirti ir nuo kitų ligų, kurios gali imituoti astmą ar būti su ja susiję (2 lentelė).

Kadangi išnyksta bronchų obstrukcijos nustatymas yra sudėtinė astmos diagnostikos dalis, reikia atlikti spirometriją prieš bronchus plečiančio vaisto pavartojimą ir po to, pacientui forsuotai įkvėpiant bei iškvėpiant ir registruoti srovės–tūrio kreives. Kad bronchų obstrukcijos išnykstamumas būtų tiksliai įvertintas, pacientas tam tikrą laiką turi susilaikyti nuo reguliaraus bronchus plečiančių vaistų vartojimo. Kiti plaučių funkcijos tyrimai,

pavyzdžiui: dujų difuzijos tyrimas, bronchų provokaciniai mėginai naudojant metacholiną ar fizinį krūvį, gali būti svarstomi esant santykinai gerai išsilaikiusiai plaučių funkcijai, ypač kai nesutampa ligos anamnezės, objektyvaus ištyrimo ir spirometrijos duomenys.

Didelės raiškos krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija rutiniškai sergantiems sunkia astma neatliekama. Ji atliktina, kai sunkios astmos eiga yra netipinė, pvz.: gausi bronchų sekreto gamyba, greitas plaučių funkcijos blogėjimas, sumažėjusi dujų difuzija. Kiti tyrimai, kuriuos tikslinga atlikti ligoniams, sergantiems sunkia astma, pateikti 3 lentelėje.

2 žingsnis. Gretutinių ligų ir sunkinančių veiksmų nustatymas. Sunki astma dažnai esti susijusi su gretutinėmis ligomis ar būklėmis (4 lentelė). Visada reikia įvertinti ir tai, ar pacientas laikosi vaistų vartojimo režimo, ar taisyklinga vaistų įkvėpimo technika. Prednizolono, teofilino koncentracijos kraujyje nustatymas leidžia įvertinti šių vaistų vartojimą, kortizolio kiekio įvertinimas kraujyje – sisteminio poveikio gliukokortikoidų šalutinius reiškinius. 5 lentelėje pateikiami tyrimai, padedantys nustatyti gretutines ligas sergant sunkia astma, ir tipinės situacijos, kai juos galima atlikti.

3 žingsnis. Astmos fenotipo nustatymas. Fenotipas suprantamas kaip sudėtinės, matomos organizmo charakteristikos, atsirandančios dėl sąveikos tarp žmogaus genetinės sandaros ir aplinkos. Fenotipas yra gana stabilus, tačiau ilgainiui gali kisti. Paciento priskyrimas konkrečiam fenotipui atsižvelgiant į įvairius biologinius (molekulinius, ląstelinius, morfologinius, funkcinus) ir klinikinius požymius, leidžia siekti pagerinti ligos gydymą. Astma yra nevienalytė liga, įvairi savo klinikiniu vaizdu, patofiziologiniais mechanizmais ir baigtimis. Paciento, sergančio sunkia astma, priskyrimas kuriam nors fenotipui ir individualaus gydymo pritaikymas gali pagerinti astmos baigtį bei sumažinti vaistų šalutinį poveikį. Nors visuotinai priimtų astmos fenotipų nėra, klinikinėje praktikoje skiriami šie:

1. *Sunki alerginė astma*, pasireiškianti kraujo ir skreplių eozinofilija, didele IgE koncentracija serume, dideliu azoto oksido kiekiu iškvėpiamame ore (F_{eNO}).
2. *Eozinofilinė astma*, pasireiškianti kraujo ir skreplių eozinofilija, pasikartojančiais paūmėjimais, dideliu F_{eNO} .
3. *Neutrofilinė astma*, pasireiškianti atsparumu gliukokortikoidams, bakterinėmis infekcijomis.
4. *Astma su lėtine bronchų obstrukcija*, pasireiškianti bronchų sienelės sustorėjimu dėl kvėpavimo takų remodeliavimo.
5. *Astma su pasikartojančiais paūmėjimais*, pasireiškianti skreplių eozinofilija, pablogėjusiu atsaku į inhaliuojamuosius ir / ar geriamuosius gliukokortikoidus.
6. *Atspari gliukokortikoidams astma*, pasireiškianti neutrofilų skaičiaus padidėjimu skrepliuose.

4 lentelė. Gretutinės ligos ir sunkinantys veiksniai

- Rinosinusitas / nosies polipai
- Psichologiniai veiksniai: individualios savybės, simptomų suvokimas, nerimas, depresija
- Balso klosčių disfunkcija
- Nutukimas
- Rūkymas/su rūkymu susijusios ligos
- Obstrukcinė miego apnėja
- Hiperventiliacijos sindromas
- Hormonų pokyčiai: premenstruacijos, menstruacijos, menopauzė, skydliaukės sutrikimai
- Gastroezofaginio reflukso liga (simptominė)
- Vaistai: aspirinas, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, beta adrenoblokatoriai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai

5 lentelė. Tyrimai, padedantys nustatyti gretutines ligas sergant sunkia astma, ir tipinės situacijos, kai juos galima atlikti

Tyrimai	Pastabos
PEF matavimas (matuojant PEF du kartus per dieną, pageidautina elektroniniu PEF matuokliu)	Įvertinamas PEF variabilumas, pvz., nustatant profesinę astmą.
Kotininio kiekis seilėse ar šlapime	Rūkymo poveikiui nustatyti.
Fibrooptinė rinoskopija/laringoskopija	Rinosinuitui, balso klosčių disfunkcijai nustatyti.
Prienosinių ančių kompiuterinė tomografija	Lėtiniam sinusitui nustatyti.
Psichosocialinis / psichiatrinis įvertinimas	Psichosocialiniams sutrikimams, turintiems įtakos gydymosi režimo laikymuisi, nustatyti.
Vaistų receptų knygelės įrašų tikrinimas	Gydymosi režimo laikymuisi įvertinti.

GYDYMAS

Sprendžiant, kokį gydymą skirti, rekomenduojama remtis ne tik klinikiniais kriterijais, bet ir eozinofilų kiekiu skrepliuose. Kadangi skreplių eozinofilijos vertinimas dar nestandartizuotas, skreplių citologinis tyrimas turėtų būti atliekamas tik specializuotuose centruose. Gydymas, grindžiamas eozinofilų kiekiu skrepliuose, tikėtina, būtų veiksmingas suaugusiems pacientams, kurie skrepliuoja, turi nuolatinę ar protarpinę eozinofiliją, serga sunkia astma, kuri dažnai paūmėja. Matuoti F_{eNO} nerekomenduojama nei suaugusiems, nei vaikams, sergantiems sunkia astma.

Gliukokortikoidai. Sunkios astmos sąvoka apima atsparumą gydymui gliukokortikoidais, kuris lemia ligos kontrolės nebuvimą ar praradimą sumažinus ar nutraukus gliukokortikoidų vartojimą. Kai kuriems sergantiems sunkia astma gali būti veiksmingos didelės inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozės. Tačiau nepakanka duomenų, ar labai didelės inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozės (>2000 $\mu\text{g}/\text{d}$. beklometazono ar ekvivalentiška kito inhaliuojamojo gliukokortikoido dozė) arba itin smulkių dalelių inhaliuojamieji gliukokortikoidai yra veiksmingi gydant sunkią astmą. Taigi, nors gliukokortikoidai yra pagrindiniai astmos vaistai, sunkiai astmai gydyti

reikalingi alternatyvūs vaistai, kad būtų paveiktas uždegimas ir pagerintas jautrumas gliukokortikoidams. Kad būtų palaikoma tam tikro lygio astmos kontrolė, iki 30 proc. sunkia astma sergančių asmenų, be inhaliuojamųjų gliukokortikoidų, reikia ir sisteminio poveikio gliukokortikoidų. Kai standartinis gydymas yra nepakankamai veiksmingas, dažnai skiriama geriamųjų gliukokortikoidų. Sergantiems sunkia astma eozinofilinį uždegimą ir bronchų obstrukciją sumažina ir paūmėjimus suretina į raumenis švirksčiamas triamcinolonas.

Svarbu turėti omenyje, kad ilgą laiką vartojami sisteminio poveikio gliukokortikoidai sukelia šalutinių reiškinių: kaulų lūžius, kataraktą, svorio didėjimą. Prieš kelis dešimtmečius norint sumažinti palaikomąją geriamųjų gliukokortikoidų dozę buvo skiriami vaistai, turintys imunosupresinių savybių, pvz.: metotreksatas, ciklosporas A, aukso druskos ir intraveninis imunoglobulinas G. Nors manoma, kad šie vaistai gali padidinti jautrumą gliukokortikoidams, jų veiksmingumas abejotinas, gali sukelti sunkių šalutinių reiškinių.

Beta 2 agonistai. Daugeliui sunkia astma sergančių ligonių, gydomų inhaliuojamuoju gliukokortikoidu ir trumpai ar ilgai veikiančiu beta 2 agonistu, nuolat laikosi bronchų obstrukcija. Padidinta inhaliuojamojo gliukokortikoido dozė, derinama su ilgai veikiančiu beta 2 agonistu, labiau pagerina astmos kontrolę nei vien tik inhaliuojamojo gliukokortikoido skyrimas. Tačiau tik ilgai veikiančio beta 2 agonisto skyrimas be inhaliuojamojo gliukokortikoido pablogina astmos kontrolę. Perteklinis trumpai veikiančių beta 2 agonistų vartojimas susijęs su padidėjusiu mirštamumu nuo astmos.

Teofilinas gali pagerinti jautrumą gliukokortikoidams, tačiau tyrimų su sergančiais sunkia astma nėra atlikta.

Leukotrienų receptorių antagonistai. Nustatyta, kad montelukasto ir inhaliuojamojo gliukokortikoido derinys, siekiant išvengti astmos paūmėjimų ar palengvinti simptomus sergant vidutinio sunkumo astma, nėra toks veiksmingas kaip ilgai veikiančio beta 2 agonisto ir inhaliuojamojo gliukokortikoido derinys.

Ilgai veikiantys anticholinerginiai vaistai. Pacientams, vartojantiems dideles inhaliuojamojo gliukokortikoido dozes ir ilgai veikiančią beta 2 agonistą, papildomai skirtas tiotropio bromidas pagerina plaučių funkciją, sumažina trumpai veikiančių beta 2 agonistų poreikį ir sunkių paūmėjimų riziką.

Omalizumabas. Pacientams, sergantiems sunkia nuo IgE priklausoma alergine astma, kurios, nepaisant opti-

malus medikamentinio, nemedikamentinio gydymo ir alergenų vengimo, nepavyksta kontroliuoti, o bendrasis IgE kiekis kraujyje yra 30–700 IU/ml, galima skirti bandomąjį gydymą omalizumabu. Jei po keturių mėnesių bandomojo gydymo astmos kontrolė nepagerėja, nesuretėja jos paūmėjimai, nepagerėja gyvenimo kokybė, mažai tikėtina, kad tolesnis gydymas omalizumabu bus veiksmingas.

Metotreksatas. Dėl šalutinių reiškinių rizikos metotreksato nerekomenduojama skirti suaugusiesiems ir vaikams, sergantiems sunkia astma. Juo gydyti galima tik specializuotuose centruose pacientus, reguliariai vartojančius geriamuosius gliukokortikoidus. Prieš skiriant metotreksatą bei juo gydant, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą, bendrąjį kraujo tyrimą, kepenų fermentų, kreatinino tyrimus ir įvertinti dujų difuziją plaučiuose.

Makrolidai. Dėl neaiškaus klinikinio veiksmingumo bei galimo atsparumo makrolidams išsivystymo jų nerekomenduojama skirti nei sunkia astma sergantiems suaugusiesiems, nei vaikams.

Vaistai nuo grybelių rekomenduojami sunkia astma sergantiems suaugusiesiems, kuriems kartojasi alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės paūmėjimai. Esant nepatvirtintai alerginei bronchopulmoninei aspergiliozei, o tik įsijautrinimui grybeliams, t. y. teigiami odos dūrio mėginiai ar padidėjęs specifinių IgE kiekis kraujyje, gydymas vaistais nuo grybelių netaikomas.

DEFINITION, EVALUATION AND TREATMENT OF SEVERE ASTHMA – PRACTICAL ASPECTS OF ERS/ATS GUIDELINES

KĘSTUTIS MALAKAUKSAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: severe asthma, evaluation, treatment.

Summary. New international guideline describes the definition of severe asthma, provides practical recommendations for an approach to diagnostics and treatment.

LITERATŪRA

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014, 43: 343-73.
2. Brusselle G, Kraft M. Trustworthy guidelines on severe asthma thanks to the ERS and ATS. *Eur Respir J* 2014, 43: 315-8.
3. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.com>. 2012: 1-110.