

LIETUVOS SUAUGUSIŲJŲ
ASTMOS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO
REKOMENDACIJOS

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija
Lietuvos pulmonologų draugija
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Vilniaus universitetas

LIETUVOS SUAUGUSIŲJŲ ASTMOS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

Kęstutis Malakauskas (sudarytojas ir redaktorius), Edvardas Danila, Alfredas Bagdonas,
Kristina Biekšienė, Brigita Gradauskienė, Deimantė Hoppenot, Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė,
Artūras Kiziela, Violeta Kvedarienė, Palmira Leišytė, Laura Malinauskienė, Skaidrius Miliauskas,
Kęstutis Miškinis, Virginija Šileikienė, Mindaugas Vaitkus, Arvydas Valavičius,
Rolandas Zablockis, Marius Zolubas, Marius Žemaitis

2023
Kaunas

Bibliografinė informacija pateikiama Lietuvos integralios bibliotekų informacinės sistemos

(LIBIS) portale ibiblioteka.lt

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, 2023

© Lietuvos pulmonologų draugija, 2023

ISBN 978-609-454-737-9

TURINYS

Santrumpos.....	7
Astmos samprata, rizikos veiksniai, patogenezė.....	8
Astmos diagnostika.....	10
Astmos kontrolė ir sunkumas.....	18
Sunkios astmos samprata ir diagnostika	21
Astmos klasifikacija ir diagnozės formulavimas	25
Astmos gydymas.....	27
Gydymo principai.....	27
Ilgalaikis pakopinis gydymas	30
Sunkios astmos gydymas.....	42
Kitos gydymo priemonės.....	48
Astmos paūmėjimas	55
Gretutinės ligos ir būklės.....	61
Indikacijos pulmonologo arba alergologo ir klinikinio imunologo konsultacijai.....	72
Literatūra.....	73

SANTRUMPOS

- ABPA – alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė
AKT – astmos kontrolės testas
ASIT – alergijų specifinė imunoterapija
COVID-19 (angl. *coronavirus disease 2019*) – koronaviruso liga 2019
DAI – dozuoto aerozolio inhaliatorius
DMI – dozuotų miltelių inhaliatorius
FeNO (angl. *fractional exhaled nitric oxide*) – iškvėpiamo azoto oksido frakcija
FEV₁ (angl. *forced expiratory volume in first second*) – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę
FVC (angl. *forced vital capacity*) – forsuota gyvybinė talpa
GERL – gastroezofaginio reflukso liga
GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) – Pasaulinė astmos iniciatyva
GGK – geriamasis gliukokortikoidas
HFA – hidrofluoralkano propelentas
Ig – imunoglobulinas
IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas
IL – interleukinas
IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas
IVMB – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius
LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga
LTRA – leukotrienų receptorių antagonistas
NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
PaO₂ – arterinio kraujo dalinis deguonies slėgis
PaCO₂ – arterinio kraujo dalinis anglies dvideginio slėgis
PEF (angl. *peak expiratory flow*) – didžiausia iškvėpimo srovė
SARS-CoV-2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – sunkaus ūminio kvėpavimo sindromo koronavirusas 2
sIgE – specifinis imunoglobulinas E
SpO₂ – periferinio kraujo prisotinimas deguonimi
TLK-10-AM – tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtojo leidimo Australijos modifikacija
TSLP (angl. *thymic stromal lymphopoietin*) – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas
TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistas
TVMB – trumpo veikimo muskarino receptorių blokatorius

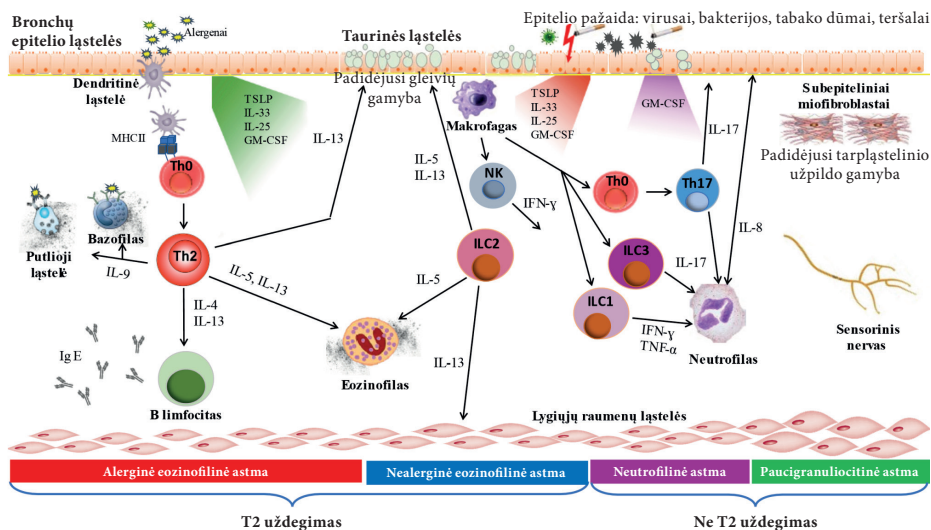
ASTMOS SAMPRATA, RIZIKOS VEIKSNIAI, PATOGENEZĖ

Astma yra nevienalytė lėtinė uždegiminė bronchų liga, pasireiškianti kvėpavimo simptomais, tokiais kaip švokštimas, dusulys, spaudimas krūtinėje ir kosulys, kurių intensyvumas bėgant laikui keičiasi, bei kintamąja bronchų obstrukcija.

Nepaisant gydymo pažangos, nuolat didėjantis astmos paplitimas rodo, kad pagrindinės ligos priežastys vis dar menkai suprantamos, tačiau neabejojama, kad astmai išsivystyti įtakos turi genetinių ir žalingų aplinkos veiksnių tarpusavio sąveika. Išskiriami nekeičiami (nemodifikuojami) rizikos veiksniai, tokie kaip paveldimumas (žinoma per 100 atskirų genų, galinčių lemti astmos išsivystymą) ir lytis, bei keičiami (modifikuojami) rizikos veiksniai, tokie kaip alergentai, infekcijos, tabako dūmai, tarša, mitybos įpročiai, nutukimas.

Aplinkos veiksniai ne tik provokuoja astmos išsivystymą, bet kartu gali būti simptomų pasikartojimo ir ligos paūmėjimų veiksnys, blogos astmos kontrolės priežastis. Svarbiausi aplinkos veiksniai – oro alergentai (medžių, žolių, piktžolių žiedadulkės, esančios ore augalų žydėjimo metu) bei nuolatiniai patalpų alergentai (šunų ir kačių epidermis, namų dulkių erkės, grybeliai). Ūminės kvėpavimo takų infekcijos (pvz., respiracinio sincitinio viruso arba paragripo sukeltas bronchiolitas) gali paskatinti astmos išsivystymą. Rūkančių tėvų vaikams yra du kartus didesnė tikimybė sirgti astma nei jų bendraamžiams, augantiems nerūkančioje šeimoje. Be to, rūkymas sunkina astmos simptomus, sergantiesiems yra dažnesni astmos paūmėjimai, sunkiau pasiekama astmos kontrolė, reikalingos didesnės skiriamų vaistų dozės, greičiau blogėja plaučių funkcija. Tarša bei lakios ir dirginančios medžiagos darbo aplinkoje skatina astmos išsivystymą bei blogina astmos kontrolę. Pastebimas sergančiųjų astma skaičiaus didėjimas miestuose bei didesnės oro taršos regionuose.

Astmos patogenezės svarbiausia grandis yra lėtinis bronchų uždegimas, kuriame dalyvauja įgimto ir įgyto imuniteto komponentai. Pagal imuninio atsako pobūdį bronchų uždegimas skirstomas į T2 (eozinofilinį) ir ne T2 (neozinofilinį) uždegimus (1 pav.).



1 pav. Bronchų uždegimas sergant astma

T2 uždegimas. Jam būdingas T2 imuninis atsakas, dalyvaujant 2-ojo tipo T limfocitams pagalbininkams (Th2) (įgytas imunitetas) ir 2-ojo tipo įgimtoms limfoidinėms ląstelėms (ILC2) (įgimtas imunitetas). Alergenai patekę į kvėpavimo takus, gleivinių dendritinės ląstelės pateikia jį naiviesiems CD4+ T limfocitams (Th0) drenuojančiuose limfmazgiuose ir Th0 gali diferencijuotis į Th2, kurių išskiriami citokinai skatina iš B limfocitų susidariusius plazmocitus gaminti specifinius IgE. Pastarieji jungiasi prie didelio afiniteto receptorių Fc ϵ RI ant putliųjų ląstelių ir bazofilų. Įvykus šiai sensibilizacijos (įsijautrinimo) fazei, pakartotinai tam pačiam alergenai patekęs į kvėpavimo takus, jis jungiasi su jam specifiniais IgE, kurie yra ant šių ląstelių, ir sukelia jų degranuliaciją. Be to, įvairūs dirgikliai (alergenai, virusai, bakterijos, teršalai, tabako dūmai) pažeidžia bronchų epitelį, dėl ko epitelio ląstelės ima gaminti aliarminus: interleukiną (IL) 33, IL-25 bei užkrūčio liaukos stromos limfopoetiną (TSLP). Aliarminai skatina tiek Th2, tiek ILC2 gaminti T2 uždegimą skatinančius citokinus, įskaitant IL-4, IL-5 ir IL-13. IL-5 yra svarbūs eozinofilų pirmtakų diferencijacijai ir brendimui kaulų čiulpuose, skatina eozinofilų aktyvumą, ilgina jų išgyvenamumą. IL-4 ir IL-13 skatina plazmocitus gaminti IgE, o IL-13 sukelia taurinių ląstelių hiperplaziją ir gleivių gamybą, lygiųjų raumenų susitraukimą ir jų hiperplaziją. **Ne T2 uždegimas.** Jį sukelia T1 ir T3 imuninis atsakas. T1 uždegime svarbiausias – interferonas- γ (IFN- γ). Įvairūs aplinkos veiksniai (dažniausiai virusai) aktyvina IFN- γ gaminančias ląsteles – 1-ojo tipo T limfocitus pagalbininkus (Th1), 1-ojo tipo įgimtas limfoidines ląsteles (ILC1), NK bei epitelio ląsteles. Be to, IFN- γ kartu su naviko nekrozės veiksnio α (TNF- α) skatina neutrofilinį uždegimą. T3 uždegimo pagrindinis citokinas yra IL-17, kurį gamina 17-ojo tipo T limfocitai pagalbininkai (Th17) ir 3-ojo tipo įgimtos limfoidinės ląstelės (ILC3). IL-17 skatina epitelio ląsteles ir subepitelinius miofibroblastus išskirti chemokiną CXCL1 ir IL-8, kurie kartu su IL-17 aktyvina ir pritraukia neutrofilus į bronchus. Paucigranulocitiniame uždegime nebūdingas padidėjęs granulocitinių ląstelių skaičius, o bronchų remodeliaciją sukelia įvairūs procesai, kuriuose dalyvauja gleivinės ir pogrėivio struktūrinės ląstelės.

ASTMOS DIAGNOSTIKA

Astmos diagnozė patvirtinama, esant abiejų grupių kriterijams:

1. Priepuoliniai (epizodiniai) arba nuolatiniai kvėpavimo simptomai (švokštimas, dusulys, krūtinės veržimas, kosulys).
2. Kintamoji bronchų obstrukcija (objektyvuota ir dokumentuota).

Simptomai. Svarbu išskirti astmai būdingus simptomus, nes kvėpavimo simptomai gali būti ir dėl kitų, nei astma, ūminių arba lėtinių priežasčių. Todėl pirmą kartą pasireiškusius astmai būdingus simptomus reikia dokumentuoti, nes vėliau savaime arba gydant jie gali išnykti.

Astmai būdingi kvėpavimo simptomai:

- Daugiau nei vienas priepuolinis kvėpavimo simptomas: švokštimas, dusulys, krūtinės veržimas, kosulys.
- Simptomai pasireiškia arba paryškėja naktį arba paryčiui.
- Simptomų intensyvumas laikui bėgant kinta.
- Simptomus sukelia arba paūmina virusinė infekcija, fizinis krūvis, alergenai, oro kaita, juokas, oro teršalai, tabako dūmai, stiprūs kvapai.

Astmai nebūdingi klinikiniai simptomai:

- Tik kosulys be kitų kvėpavimo simptomų.
- Lėtinis skrepliavimas.
- Dusulys, lydymas galvos svaigimo, rankų ir (arba) kojų tirpimo.
- Krūtinės skausmas.
- Fizinio krūvio metu atsirandantis dusulys su triukšmingu įkvėpimu (stridoru).

Anamnezė. Kvėpavimo simptomų atsiradimas vaikystėje, diagnozuotas alerginis rinitas arba atopinis dermatitas, sergantieji astma arba alergiški šeimos nariai didina tikimybę, kad paciento simptomus sukėlė astma. Tačiau šie požymiai nėra specifiški ir jie savaime nepatvirtina astmos diagnozės. Pabrėžtina, kad sergančiuosius alerginiu rinitu arba atopiniu dermatitu reikia tikslingai apklausti ir dėl kvėpavimo simptomų.

Objektyvus tyrimas. Nepaūmėjus astmai arba kai jos simptomų nėra, dažnai nestebima objektyvių pokyčių. Astmai būdingi šie objektyvūs pokyčiai: švokštimas, girdimas ramiai kvėpuojant, ilgesnė iškvėpimo fazė, susilpnėjęs balsinis virpėjimas, perkusinis dėžės garsas, šiurkštus arba susilpnėjęs kvėpavimas, sausi švilpiantys ir (arba)

cypiantys karkalai (dažniausias simptomas), neretai girdimi tik stipriau iškvepiant. Sunkaus astmos paūmėjimo metu, pasireiškus sunkiai bronchų obstrukcijai, sausų karkalų galima negirdėti („nebulusis plautis“), gali būti kvėpavimo nepakankamumo požymių – cianozė, tachikardija, krūtinės ląsta įkvėpimo būsenoje, pagalbinių kvėpavimo raumenų dalyvavimas kvėpuojant, mieguistumas.

Plaučių funkcijos tyrimai. Astmai būdinga dienomis, savaitėmis arba mėnesiais kintanti bronchų obstrukcija. Todėl bronchų obstrukcijos kintamumo ir išnykstanumo nustatymas yra ypač svarbus diagnozuojant astmą, taip pat įvertinant gydymo veiksmingumą.

Spirometrija – tai pagrindinis plaučių funkcijos tyrimas. Remiantis jo duomenimis, galima objektyvizuoti plaučių ventilacijos sutrikimus, diagnozuoti bronchų obstrukciją, įvertinti jos kintamumą ir išnykstanumą. Sumažėjęs forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV_1) ir forsuitos gyvybinės talpos (FVC) santykis mažiau nei apatinė normos riba, kuri apibrėžiama kaip 5-asis norminio dydžio procentilis, rodo bronchų obstrukciją. Pagal FEV_1 pokyčius galima spręsti apie gydymo veiksmingumą, nepalankių astmos pasekmių riziką.

Bronchų plėtimo (dilatacinis) mėginys. Tam atliekama spirometrija prieš ir praėjus 15 min. po bronchus plečiamojo vaisto įkvėpimo, paprastai 400 μ g salbutamolio. Bronchų plėtimo mėginys vertinamas kaip teigiamas, kai FVC ir (arba) FEV_1 , išreikšti proc. norminio dydžio, padidėja > 10 procentinių punktų (pvz., pradinis FEV_1 38 proc. norminio dydžio, po salbutamolio įkvėpimo tapo 52 proc. norminio dydžio, skirtumas yra 14 procentinių punktų). Astmai būdingas FEV_1 padidėjimas, tačiau tai dar nepatvirtina, kad pacientas serga astma – būtina jį derinti su anamnezės ir klinikiniais duomenimis. Visiškai išnykstama bronchų obstrukcija, kai įkvėpus bronchus plečiamojo vaisto, spirometriniai rodikliai tampa normalūs, taip pat yra būdinga astmai.

PEF–metrija – tai didžiausios iškvėpimo srovės (PEF) matavimas pikmetru. PEF silpnai koreliuoja su FEV_1 , todėl matuojant vien PEF, negalima tiksliai įvertinti plaučių ventilacijos sutrikimo pobūdžio, tačiau galima įvertinti bronchų obstrukcijos kintamumą. Stebint astmos eigą arba skiriamo gydymo veiksmingumą, rekomenduojama PEF dydį palyginti su anksčiau geriausiu PEF dydžiu, kuris būna, kai nėra astmos simptomų arba pacientui gaunant optimalų gydymą. Svarbu žinoti, kad PEF labai priklauso nuo tiriamojo pastangų, todėl galima pakankamai didelė matavimo paklaida.

Ilgalaikis PEF matavimas, siekiant geresnės astmos kontrolės, gali būti ypač naudingas pacientams, kuriems patiems sunku įvertinti klinikinių simptomų intensyvumą ir pokyčius, pvz., sutrikęs dusulio suvokimas. Taip pat PEF–metrija galima objektyvizuoti bronchų obstrukciją provokuojamuosius aplinkos veiksnius, pvz., alergenų, profesines sensibilizuojamąsias arba iritacines medžiagas, fizinę krūvį ir kt. Dėl to pacientas kasdien arba kelis kartus per dieną namuose arba darbo vietoje, kai galimas kontaktas su provokuojamuoju veiksnium, taip pat laikotarpiu, kai nėra kontakto su provokuojamuoju veiksnium, tiria plaučių funkciją pikmetru. *Paros PEF kintamumo* apskaičiavimas: dvi savaites tris kartus ryte ir tris kartus vakare pikmetru matuojamas PEF ir specialiaame dienyne pažymimi kiekvieno ryto ir vakaro didžiausi PEF dydžiai. Po to skaičiuojamas tos paros didžiausių ryto ir vakaro PEF dydžių skirtumas ($PEF_{maks.} - PEF_{min.}$), kuris padalijamas iš tos pačios paros didžiausių ryto ir vakaro PEF dydžių vidurkio ($(PEF_{maks.} + PEF_{min.}) / 2$). Gautas rezultatas padauginamas iš 100. Taip nustatomas kiekvienos paros PEF kintamumas procentais. 1–2 sav. laikotarpio vidutinis paros PEF kintamumas > 10 proc. yra būdingas astmai.

Bronchų provokaciniai mėginiai atliekami, kai, remiantis anamnezės ir klinikiniais duomenimis, įtariama astma, bet nenustatyta spirometrinių bronchų obstrukcijos požymių. Dažniausiai atliekamas inhaliacinis provokacinis mėginys metacholinu, rečiau – histaminu arba manitolium. Fizinio krūvio provokacinis mėginys atliekamas krūvio sukeliama bronchų obstrukcijai patvirtinti. Neigiamas bronchų provokacinis mėginys asmeniui, nevartojančiam įkvepiamojo gliukokortikoido (IGK), padeda paneigti astmos diagnozę, tačiau teigiamas mėginys dar neįrodo, kad tiriamasis tikrai serga astma. Tam reikia įvertinti simptomų pobūdį ir kitus klinikinius požymius, nes padidėjęs bronchų reaktyvumas taip pat būna sergant alerginiu rinitu, cistine fibroze, bronchopulmonine displazija, lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Bronchų provokacinis mėginys yra teigiamas, kai, pavartojus diagnostines metacholino dozes, FEV_1 sumažėja bent 20 proc., palyginti su pradiniu dydžiu. Fizinio krūvio provokacinis mėginys yra teigiamas, kai FEV_1 sumažėja bent 10 proc., palyginti su pradiniu dydžiu.

Skreplių tyrimas. Bronchų uždegimą galima įvertinti ištyrus skreplius, atkosėtus spontaniškai arba po indukcijos hipertontiniu natrio chlorido tirpalu. Astma gali pasireikšti eozinofiliniu, neutrofiliniu arba mišriu kvėpavimo takų uždegimu. Tačiau skreplių eozinofilija gali būti ir sergantiesiems eozinofiliniu bronchitu, LOPL arba

hipereozinofiliniu sindromu. Todėl skreplių tyrimas nenaudojamas astmai diagnozuoti. Tačiau, koreguojant IGK dozę pagal eozinofilų skaičių skrepliuose (astmos gydymo strategija, paremta eozinofilų skaičiumi skrepliuose), galima suretinti ligos paūmėjimus.

Iškvėpiamo azoto oksido frakcijos (FeNO) nustatymas. Padidėjusi FeNO būna sergantiesiems T2 astma, tačiau FeNO padidėjimas nustatomas ir sergantiesiems eozinofiliniu bronchitu, alerginiu rinitu, hipersensitivityviuoju pneumonitu. FeNO nepadidėja ne T2 astmos metu, sumažėja rūkant arba pasireiškus bronchų obstrukcijai. Taip pat FeNO gali padidėti arba sumažėti sergant ūmine virusine kvėpavimo takų infekcija. Todėl dėl mažo specifiškumo tyrimas nenaudojamas astmos diagnozei patvirtinti arba paneigti.

Alerginės būklės įvertinimas. Kliniškai įtariant alerginę astmą, įsijautrinimas alergenams patvirtinamas nustatčius specifinius IgE (sIgE) antikūnus netiesiogiai *in vivo* (odos mėginiais, provokaciniais tyrimais) arba *in vitro* (laboratoriniais tyrimais). Alerginė astma gali pasireikšti su kitomis panašios patogenezės ligomis (kartu su atopiniu dermatitu, alergija maistui ir alerginiu rinitu, kai yra paveldimas šeiminis polinkis gaminti IgE prieš aplinkos alergenų ir sirgti šiomis ligomis) arba išsivystyti palaipsniui, dažniausiai kartu su alerginiu rinokonjunktyvitu. Gydant alerginę astmą, reikia patvirtinti įsijautrinimą ir aptikti priežastinį alergeną. Kita vertus, astmos diagnozei patvirtinti, alerginės būklės įvertinimas nėra būtinas, tačiau aktualus numatant profilaktikos priemones ir gydymo taktiką.

Alerginių tyrimų rezultatų klinikinis reikšmingumas vertinamas kiekvienu konkrečiu atveju, susiejant rezultatus su paciento patiriamais simptomais bei faktu, kad simptomai atsiranda po kontakto su konkrečiu alergenu: įsijautrinimas nereiškia kliniškai reikšmingos alergijos. Kartais sensibilizacija alergenams gali būti subklinikinė – kai yra įsijautrinimas nuolatiniams alergenams, pacientas nejaučia astmos simptomų, tačiau virusinė infekcija (dažniausiai rinovirusai) gali veikti kaip papildomas veiksnys ir išprovokuoti tipiškus astmos simptomus.

Odos dūrio mėginiai su įkvėpiamais alergenais yra dažniausiai naudojamas metodas dėl greitumo ir pigumo, taip pat juos paprasta atlikti. Odos dūrio mėginių rezultatai susiejami su ligos anamneze ir klinikinio tyrimo duomenimis. Teigiami odos mėginiai rodo įsijautrinimą ir nebūtinai yra ligos priežastis. Kartais neigiami odos dūrio mėginiai nereiškia, kad nėra įsijautrinimo – komerciniuose alergenų ekstraktuose gali nebūti kai kurių komponentų, kuriems jautrus konkretus pacientas. Kai odos dūrio mėginių

rezultatai neaiškūs arba nekoreliuoja su klinikiniais simptomais arba anamneze, yra sunkumų juos atlikti, rekomenduojama tirti sIgE kraujyje arba atlikti provokacinius mėginius.

Bendrasis IgE yra visų E klasės imunoglobulinų (tiek prieš alergenų, tiek ir prieš parazitus, kirmėles ir kt.) suma. Jis nenaudojamas alerginės astmos diagnostikai, nes didesnė jo koncentracija galima rūkantiesiems, dėl kitų ligų, pvz., pemfigoido, parazitų sukeltų ligų, alerginės brochopulmoninės aspergiliozės (ABPA) arba atopinių būklių. Taip pat esant mažam arba normaliam bendrajam IgE kiekiui negalima visiškai paneigti su IgE susijusių ligų. Bendrojo IgE kiekis reikalingas planuojant sunkios alerginės astmos gydymą anti-IgE vaistu omalizumabu.

In vitro tyrimai, nustatant sIgE arba naudojant iš anksto sudarytas paletes (makrogardeles arba mikrogardeles) didesniai skaičiai alergenų ir (arba) jų komponentų, naudojami detalesniam ištyrimui ir įsijautrinimui išsiaiškinti. sIgE nustatymas ir odos dūrio mėginiai yra beveik analogiški pagal savo jautrumą ir specifiškumą, nors kiekvienas metodas turi savo pranašumų ir trūkumų.

sIgE nustatymas prieš įkvepiamų alergenų komponentus ne tik gali padėti išsiaiškinti pirminius įjautrinančius alergenų (kas yra svarbu renkantis alergenų specifinei imunoterapijai, planuojant aplinkos kontrolės priemones), bet ir prognozuoti alergenų specifinės imunoterapijos (ASIT) veiksmingumą arba riziką susirgti astma ateityje. Pavyzdžiui, vaikams, kraujyje nustatant sIgE prieš namų dulkių erkių alergenų komponentus Der p 1 ir ypač Der p 23 (peritrofiną), motiejuko alergeną Phl p 7 (polkalciną), padidėja tikimybė susirgti astma iki 20 metų amžiaus. sIgE prieš katės alergenų komponentus Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, net ir asimptominiams asmenims, susiję su astmos išsivystymo rizika ateityje. sIgE prieš kai kuriuos alergenų komponentus (pvz., *Alternaria alternata* Alt a1, auksinio stafilokoko enterotoksiną A) gali prognozuoti sunkesnės eigos astmą arba padėti atskirti to paties veiksnio sukeltą būklę, pvz., *Aspergillus fumigatus* alergeno komponentas Asp f 3 (redoksinas) padeda diferencijuojant ABPA ir sunkią astmą su įsijautrinimu *Aspergillus*. Alerginę profesinę astmą galima nustatyti atliekant sIgE prieš profesinius baltyminius alergenų (pvz., kviečius) ir mažos molekulinės masės junginius (pvz., izocianatus, formaldehidą ir pan.).

Provokaciniai mėginiai su alergenais gali padėti įrodyti alerginę astmos kilmę, nes teigiamas mėginys visada kliniškai reikšmingas, tačiau bronchų provokacinis mėginys

su alergenu dėl sunkios bronchų obstrukcijos rizikos klinikinėje praktikoje atliekamas retai. Nosies provokacinis mėginys su alergenais gali padėti netiesiogiai įvertinti tiriamo alergeno įtaką ne tik nosies, bet ir bronchų gleivinei, kadangi sergant alerginiu rinitu astma praktiškai visada bus alerginės kilmės. Tačiau neigiamas nosies provokacinis mėginys su alergenais nepaneigia alerginės astmos galimybės.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) gali turėti įtakos astmos ir nosies polipų simptomams, sukeldami taip vadinamą NVNU paūmintą kvėpavimo takų ligą. Siekiant įrodyti arba paneigti jautrumą NVNU, atliekami peroraliniai provokaciniai mėginiai ir parenkamos saugios alternatyvos, nesukeliančios astmos simptomų, kai kuriais atvejais atliekama desensibilizacija acetilsalicilo rūgštimi ir dieta be salicilatų.

Paciento įsijautrinimas alergenams ilgainiui gali kisti, todėl jei atsiranda naujų simptomų arba pasikeičia alerginės astmos eiga, tyrimai kartojami. Alerginės būklės ištyrimas sergant astma tikslingas, nes aptikus kliniškai reikšmingus alergenus galima taikyti veiksmingas aplinkos kontrolės priemones, spręsti dėl ASIT, geriau kontroliuoti ligas, turinčias įtakos astmos eigai (pirmiausiai alerginį rinitą, nosies polipus).

Diagnostika. Astmos diagnostika remiasi kintamu kvėpavimo simptomų ir bronchų obstrukcijos pasireiškimu (1 lentelė). Klinikiniai įrodymai, patvirtinantys astmos diagnozę, kai ji pacientui pasireiškė pirmą kartą, turi būti dokumentuojami, nes astmai būdingi požymiai gali pagerėti spontaniškai arba gydant. Dažnai sunkiau patvirtinti astmos diagnozę, kai pacientui pradedamas gydymas IGK, nes tai sumažina kvėpavimo simptomų ir bronchų obstrukcijos kintamumą. Tokiu atveju gali tekti nutraukti gydymą IGK, kad astmą būtų galima patvirtinti pagal diagnostikos kriterijus.

I lentelė. Astmos diagnostiniai kriterijai

KINTANTYS kvėpavimo simptomai	
Simptomai	Simptomų pobūdis
Švokštimas, dusulys, krūtinės veržimas, kosulys	<ul style="list-style-type: none"> • Daugiau nei vienas kvėpavimo simptomas. • Simptomų intensyvumas, kuris laikui bėgant kinta. • Simptomai pasireiškia arba paryškėja naktį arba paryčiu. • Simptomus sukelia arba paūmina virusinė infekcija, fizinis krūvis, alergenai, oro kaita, juokas, oro teršalai, tabako dūmai, stiprūs kvapai. • Simptomai dažnai atsiranda arba pablogėja esant respiracinei virusinei infekcijai.
KINTAMOJI bronchų obstrukcija	
Požymis	Kriterijai
Dokumentuota bronchų obstrukcija	Sumažėjęs FEV_1 / FVC
IR	
Dokumentuotas bronchų obstrukcijos kintamumas (vienas arba daugiau išvardytų žemiau kriterijų)	Kuo didesnis bronchų obstrukcijos kintamumas ir kuo daugiau yra diagnostinių kriterijų, tuo labiau tikėtina astmos diagnozė. Jei kuris mėginys neigiamas, jis gali būti pakartotas pasireiškus simptomams arba anksti ryte.
• Teigiamas bronchų plėtimo mėginys	FEV_1 padidėja > 10 procentinių punktų.
• PEF paros kintamumas (per 2 sav.)	Vidutinis paros kintamumas > 10 proc.
• Bronchų obstrukcijos palengvėjimas po 2 sav. gydymo kurso GGK arba 4–6 sav. gydymo kurso IGK (kai nėra kvėpavimo takų infekcijos)	FEV_1 padidėja ≥ 12 proc. ir 200 ml, palyginti su pradiniu dydžiu.
• Teigiamas bronchų provokacinis mėginys	FEV_1 sumažėja ≥ 20 proc., palyginti su pradiniu dydžiu, naudojant standartines metacholino dozes arba FEV_1 sumažėja ≥ 10 proc., palyginti su pradiniu dydžiu, provokuojant fiziniu krūviu.
• Bronchų obstrukcijos kintamumas tarp vizitų (kai nėra kvėpavimo takų infekcijos)	FEV_1 kintamumas ≥ 12 proc. ir 200 ml.

FEV_1 – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė talpa; GGK – geriamasis gliukokortikoidas; IGK – įkvepiamasis gliukokortikoidas; PEF – didžiausia iškvėpimo srovė.

Pagal vienijančius klinikinius požymius išskiriami klinikiniai astmos fenotipai. Dažniausi iš jų yra:

- *Alerginis fenotipas (alerginė astma)*: dažnai prasideda vaikystėje ir neretai yra lydimas alerginių ligų, tokių kaip egzema, alerginis rinitas arba alergija maistui, vaistams. Dažna astmos ir (arba) alerginių ligų šeiminė anamnezė. Būdingas eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas. Dažniausiai būna geras atsakas į IGK.
- *Nealerginis fenotipas (nealerginė astma)*: nesusijęs su alergija. Dažniau suserga vyresnio amžiaus, nutukę asmenys. Pasireiškia neutrofilinis, eozinofilinis arba paucigranulocitinis uždegimas. Gali būti silpnesnis arba trumpalaikis atsakas į IGK.

Diferencinė diagnostika. Diagnozuojant astmą, ją reikia diferencijuoti nuo daugelio ligų ir būklių, kurios gali ją imituoti:

- LOPL.
- Ūminis arba lėtinis bronchitas su laikina bronchų obstrukcija.
- Lėtinio viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas.
- Bronhektazės.
- Cistinė fibrozė.
- α_1 -antitripsino deficitas.
- Tuberkuliozė.
- Trachėjos ir bronchų membraninė diskinezija.
- Trachėjos ir bronchų svetimkūnis.
- Balso stygų disfunkcija.
- Laringitas.
- Gastroezofaginio reflukso liga (GERL).
- Kairiosios širdies nepakankamumas.
- Plaučių embolija.
- Intersticinės plaučių ligos.
- Vaistų (β adrenoreceptorių blokatorių, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, sartanų ir kitų) sukeltas kosulys.
- Psichikos sutrikimai su hiperventiliacijos sindromu.

ASTMOS KONTROLĖ IR SUNKUMAS

Astmos (simptomų) kontrolė – tai speciali astmos gydymo veiksmingumo vertinimo priemonė, padedanti suprasti, ar skiriamas gydymas pakankamai veiksmingas, o galbūt jį reikia keisti, ieškoti kitų kontrolės blogėjimo priežasčių. Pagrindiniai vertinimo aspektai: dienos ir nakties metu jaučiami astmos simptomai, astmos simptomus lengvinančių vaistų, pvz., salbutamolio, poreikis, fizinio aktyvumo ribojimas. Astmos simptomai, tokie kaip švokštimas, krūtinės spaudimo, veržimo jausmas, dusulys, kosulys, paprastai varijuoja tiek pasireiškimo dažniu, tiek intensyvumu. Bloga simptomų kontrolė susijusi su padidėjusia astmos paūmėjimų rizika.

Astmos kontrolės lygis vertinamas pagal Pasaulinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) kriterijus (2 lentelė). Taip pat galima naudoti Astmos kontrolės testą (AKT), kuris yra paprastas ir suprantamas pacientams.

Jei astmos kontrolė nėra optimali, įvertinti:

- Ar sergantysis laikosi paskirto gydymo.
- Vaistų įkvėpimo techniką.
- Poreikį keisti gydymą, įskaitant ir gretutinių ligų.
- Ar nėra profesinių ir kitų veiksnių, galinčių keisti astmos simptomų intensyvumą.

Veikiant išorinės aplinkos veiksniams (alergenams, iritantom, infekcijai, psichosocialiniams veiksniams ir kt.) ligos kontrolė gali pablogėti, todėl astmos kontrolės lygis turi būti periodiškai vertinamas, nurodomas diagnozėje, atsižvelgiant į tai koreguojamas ir astmos gydymo intensyvumas. Ilgainiui gali kisti ir astmos eigos sunkumas, kai ilgai ligos kontrolei išlaikyti nebepakanka anksčiau skirto gydymo intensyvumo ir būtina pereiti į aukštesnę gydymo pakopą. Vertinant simptomų kontrolės pokyčius, svarbu išsiaiškinti, ar juntamus simptomus sukelia astma, o ne kitos ligos arba būklės. Tam tikrais atvejais astmos kontrolės pasiekti nepavyksta dėl neidentifikuotų ir (arba) negydomų gretutinių ligų.

2 lentelė. Astmos kontrolės lygiai pagal Pasaulinę astmos iniciatyvą (GINA) ir Astmos kontrolės testą (AKT)

Ligos požymiai per pastarąsias keturias savaites	Gerai kontroliuojama	Iš dalies kontroliuojama	Nekontroliuojama
<p>Pagal GINA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simptomai dieną dažniau kaip du kartus per savaitę. • Prabudimai naktį dėl astmos. • Daugiau kaip du TVBA* vartojimo epizodai per savaitę. • Ligos sąlygotas aktyvumo ribojimas. 	Nėra nei vieno požymio	1–2 požymiai	3–4 požymiai
<p>Pagal AKT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaip dažnai Jūsų astma Jums kliudė atlikti tiek darbų, kiek įprastai, darbe, mokykloje, universitete arba namuose? (1–5 balai) • Kaip dažnai Jūs dusote? (1–5 balai) • Kaip dažnai Jūsų astmos simptomai (švokštimas, kosulys, dusulys, spaudimas krūtinėje arba skausmas) prikeldavo Jus naktį arba anksčiau nei įprastai ryte? (1–5 balai) • Kaip dažnai Jūs naudojote pirmosios pagalbos inhaliatorių arba srovinį purkštuvą (tokį kaip salbutamolis)? (1–5 balai) • Kaip Jūs įvertintumėte savo astmos kontrolę? (1–5 balai) 	≥ 20	16–19	≤ 15

TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistas. *Remiantis TVBA vartojimu (IGK ir formoterolio derinio vartojimas pagal poreikį neįtrauktas); prieš fizinių krūvių vartojami vaistai neįskaitomi.

Astmos kontrolės vertinimas padeda objektyvizuoti skiriamo gydymo veiksmingumą, tam tikrais atvejais numatyti ligos paūmėjimą arba įvertinti ligos eigą. Tikslinga išskirti sergančiuosius astma, kurie turi didesnę nepakankamos astmos kontrolės arba ligos paūmėjimų riziką. Nepalankios astmos eigos rizikos veiksniai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. Nepalankios astmos eigos rizikos veiksniai

Potencialūs astmos paūmėjimo rizikos veiksniai	<ul style="list-style-type: none"> • Nekontriuojami astmos simptomai. • Dažnas TVBA vartojimo poreikis (≥ 3 flakonai, turintys 200 vaisto dozių, per vienerius metus). • Nepakankamos IGK dozės vartojimas, gydymo režimo nesilaikymas. • $FEV_1 < 60$ proc. norminio dydžio; teigiamas bronchų plėtimo mėginys. • Gretutinės ligos: bronhektazės, nutukimas, rinosinusitas, alergija maistui. • Rūkymas, kontaktas su alergenu (įsijautrinusiam asmeniui), oro teršalai. • Nėštumas. • Sunkios psichologinės, socialinės arba ekonominės problemos. • Buvusi intubacija arba gydymas intensyviosios terapijos skyriuje. • ≥ 1 sunkus astmos paūmėjimas per pastaruosius 12 mėn.
Stabilios bronchų obstrukcijos išsivystymo rizikos veiksniai	<ul style="list-style-type: none"> • Lėtinis skrepliavimas. • IGK nevertojimas po sunkaus astmos paūmėjimo. • Tabako dūmų, oro teršalų poveikis. • Žemas pradinis FEV_1.

FeNO – iškvėpamo azoto oksido frakcija; FEV_1 – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistas.

Astmos sunkumas. Pagal sunkumą astma skirstoma į lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkią. Astmos sunkumas nėra tiesioginis atitikmuo paciento juntamiems simptomams. Ligos sunkumas vertinamas retrospektyviai, pagal bent keletą mėnesių skiriamo gydymo intensyvumą (pakopą), su kuriuo pasiekama astmos kontrolė.

Lengva astma – tai astma, kuri yra gerai kontroliuojama naudojant IGK ir formoterolio derinį tik simptomams lengvinti arba mažą IGK dozę ir trumpo veikimo β_2 agonistą (TVBA) pagal poreikį, t. y. skiriant 1 arba 2 pakopos gydymą.

Vidutinio sunkumo astma – tai astma, kuri yra gerai kontroliuojama naudojant mažos arba vidutinės IGK dozės ir ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA) derinį, t. y. skiriant 3–4 pakopos gydymą.

Sunki astma – tai astma, kuri išlieka nekontroliuojama, nepaisant gydymo didelės IGK dozės ir IVBA deriniu, arba kuriai reikalingas didelės IGK dozės ir IVBA derinys, kad ji netaptų nekontroliuojama, t. y. skiriant 5 pakopos gydymą.

SUNKIOS ASTMOS SAMPRATA IR DIAGNOSTIKA

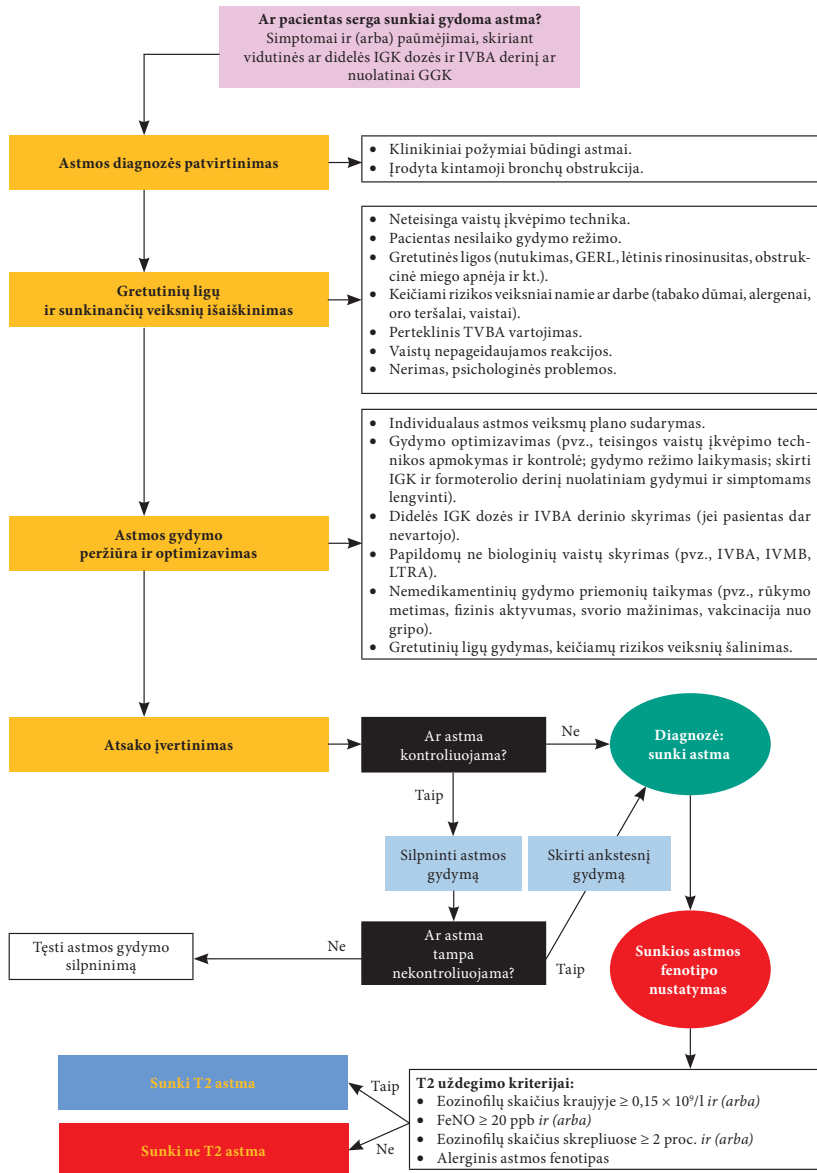
Sunki astma – tai astma, kuri išlieka nekontroliuojama, nepaisant gydymo didelės IGK dozės ir IVBA deriniu, arba kuriai reikalingas didelės IGK dozės ir IVBA derinys, kad ji netaptų nekontroliuojama. Sunki astma turi būti atskiriama nuo *sunkiai gydomos astmos* (angl. *difficult-to-treat asthma*), kurios atveju gerą kontrolę trukdo pasiekti tokie veiksniai, kaip gretutinės ligos, pvz., lėtinis rinosinusitas, GERL, nutukimas, neoptimalus arba netinkamas jų gydymas, paskirto gydymo režimo nesilaikymas, nekoreguoti išoriniai (aplinkos) veiksniai.

Nekontroliuojama sunki astma apima vienos arba abiejų grupių kriterijus:

- Bloga simptomų kontrolė (dažni simptomai arba bronchus plečiančio vaisto pagal poreikį vartojimas, astmos sąlygotas aktyvumo apribojimas, prabudimai naktį dėl astmos).
- Dažni paūmėjimai (≥ 2 kartus per metus), kuriems reikalingas gydymas geriamuoju gliukokortikoidu (GGK) arba sunkus paūmėjimas (≥ 1 kartą per metus), kai reikia gydymo stacionare.

Sunki astma diagnozuojama nuosekliai, etapais: astmos diagnozės patvirtinimas, gretutinių ligų ir sunkinančių veiksnių išaiškinimas, astmos gydymo peržiūra ir optimizavimas, atsako į gydymo optimizavimą vertinimas, sunkios astmos diagnozės ir fenotipo nustatymas (2 pav.).

Patvirtinus sunkios astmos diagnozę, nustatomas jos uždegiminis fenotipas. Sunki astma yra įvairi savo klinikinio vaizdu, patofiziologiniais mechanizmais, atsaku į gydymą ir baigtimis. Paciento, sergančio sunkia astma, priskyrimas kuriam nors fenotipui, individualaus gydymo pritaikymas pagerina astmos eigą bei sumažina nepageidaujamas vaistų reakcijas. Pagal kvėpavimo takų uždegimo pobūdį sunki astma skirstoma į du uždegiminius fenotipus: *sunkią T2 astmą* ir *sunkią ne T2 astmą*. Tačiau svarbu atminti, kad ypač sunkios astmos nevienalytiškumas gali lemti kelių molekulinų patogenezinių kelių persipynimą ir skirtingų fenotipų persidengimą, sukelti diagnostinių ir gydymo iššūkių.



2 pav. Sunkios astmos diagnostikos algoritmas

GERL – gastroezofaginio reflukso liga; GGK – geriamasis gliukokortikoidas; FeNO – iškvėpiamo azoto oksido frakcija; IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas; IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas; IVMB – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius; LTRA – leukotrienų receptorių antagonistas; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistas.

Sunki T2 astma būna iki 70 proc. sunkios astmos atvejų. Jai būdingas padidėję eozinofilų skaičius kraujyje ir skrepliuose, FeNO gali būti lydimas atopijos ir padidėjusio bendrojo IgE kiekio kraujyje. Sergant sunkia T2 astma, neretai stebimas nepakankamas atsakas į gydymą didelėmis IGK dozėmis. Dėl to šie pacientai neretai būna priklausomi nuo gydymo GGK, kurie savo ruožtu sukelia daug nepageidaujamų reakcijų. Dažni astmos paūmėjimai per paskutinius metus, padidėjęs eozinofilų skaičius kraujyje ir skrepliuose bei FeNO siejami su didesne sunkių astmos paūmėjimų rizika.

Išskiriami sunkios T2 astmos diagnostiniai kriterijai:

- Eozinofilų skaičius kraujyje $\geq 0,15 \times 10^9/l$ ir (arba)
- FeNO ≥ 20 ppb ir (arba)
- Eozinofilų skaičius skrepliuose ≥ 2 proc. ir (arba)
- Alerginis astmos fenotipas.

Vartojantiems sisteminius gliukokortikoidus T2 uždegimo žymenys (eozinofilai kraujyje ir skrepliuose, FeNO) dažnai yra sumažėję. Todėl šiuos žymenis geriausiai tirti prieš GGK kursą, 1–2 sav. baigus kursą arba skiriant mažiausią galimą GGK dozę. Kraujo eozinofilų bei FeNO tyrimai turėtų būti kartojami keletą kartų prieš patvirtinant arba paneigiant sunkią T2 astmą.

Pacientams, sergantiems *sunkia alergine eozinofiline astma*, būdinga ankstyva ligos pradžia (vaikystėje), šeimininė astmos anamnezė, atopija, atopinis dermatitas, rinitas. Nustatoma padidėjęs eozinofilų skaičius kraujyje ir skrepliuose, FeNO, teigiami odos dūrio mėginiai su įkvepiamais alergenais ir (arba) nustatomi alergenams sIgE kraujyje. Taip pat šiems pacientams dažnai kartojasi astmos paūmėjimai, nepakankamas atsakas į gydymą didele IGK doze, neretai prireikia ir GGK.

Sunkia nealergine eozinofiline astma sergantiems pacientams būdinga vėlyva ligos pradžia, rinosinusitas neretai pasireiškiantis su nosies polipais, atopijos nebuvimas. Nustatomas padidėjęs eozinofilų skaičius kraujyje ir skrepliuose, FeNO. Taip pat būdingi pasikartojantys paūmėjimai, nepakankamas atsakas į gydymą didele IGK doze, pacientai dažnai priklausomi nuo GGK, neretai stebima sunkesnė ir nuolatinė bronchų obstrukcija.

Sunki ne T2 astma nustatoma iki 30 proc. atvejų. Sergantiems sunkia neeozinofiline astma būdinga vėlyva ligos pradžia, daug simptomų, pacientai dažnai nutukę, neturi atopijos, blogas atsakas į gydymą IGK. Sunki ne T2 astma pasižymi padidėjusiu

neutrofilų skaičiumi skrepliuose (neutrofilinė astma) arba gali nebūti nei neutrofilų, nei eozinofilų skaičiaus padidėjimo (paucigranulocitinė astma).

Sergantiesiems *sunkia neutrofiline astma* būdinga vėlyva ligos pradžia, dažnos kvėpavimo takų infekcijos, susijusios su rūkymu, oro teršalais. Šiems pacientams dažnai būna nuolatinė bronchų obstrukcija, atsparumas gliukokortikoidams, neutrofilija skrepliuose. Sunkią neutrofilinę astmą reikėtų diferencijuoti nuo kvėpavimo takų infekcijos, taip pat sukeltos ir netuberkuliozės mikobakterijų, cistinės fibrozės, pirminės ciliarinės diskinezės, bronhektazių, pirminio imunodeficito, LOPL.

Sunki paucigranulocitinė astma pasitaiko retai, kai skrepliuose nėra eozinofilų ir neutrofilų, tačiau šis požymis nepaneigia bronchų uždegimo. Būdinga bronchų lygiųjų raumenų hipertrofija, remodeliacija, taurinių liaukų hiperplazija ir padidėjęs bronchų reaktyvumas.

ASTMOS KLASIFIKACIJA IR DIAGNOZĖS FORMULAVIMAS

Remiantis tarptautine statistine ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtojo leidimo Australijos modifikacija (TLK-10-AM), astma skirstoma į du pagrindinius klinikinius fenotipus: *alerginę astmą*, kurios eigą lemia vienas arba keli alergenai, ir *nealerginę astmą*, kai šių veiksnių neįtariama arba jų aptikti nepavyksta. Tačiau, net ir nustačius įsijautrinimą alergenams, jei konkretūs alergenai nesukelia kvėpavimo simptomų suintensyvėjimo ir neprovokuoja jų išsivystymo, astma nelaikoma alergine. Kita vertus, kiekvienam pacientui išaiškinti arba paneigti visų provokuojamųjų veiksnių, kurie gali būti astmos priepuolio arba paūmėjimo priežastimi, neįmanoma. Todėl, nepavykus tyrimais jų įrodyti arba paneigti, ligos atvejis priskiriamas ir koduojamas kaip *nepatikslinta astma*.

Siekiant pagrindinių ligos gydymo tikslų bei norint žinoti skiriamo gydymo veiksmingumą, astma klasifikuojama pagal *astmos kontrolės lygį*. Kontrolės lygis nustatomas bei gydymo eigoje stebimas ir vertinamas, naudojantis 2 lentelėje pateiktais kriterijais, kuriuos naudojant ir pačiam pacientui nesudėtinga įvertinti savikontrolę. Veikiant išorinės aplinkos veiksniams (alergenams, iritantiems, infekcijai, psichosocialiniams veiksniams ir kt.), ligos kontrolė gali pablogėti, pvz., iš (gerai) kontroliuojamos pereiti į iš dalies kontroliuojamą arba nekontroliuojamą, todėl astmos kontrolės lygis turi būti periodiškai vertinamas, nurodomas diagnozėje, atsižvelgiant į tai, koreguojamas ir astmos gydymo intensyvumas, keičiant gydymo pakopą.

Astmos sunkumas vertinamas retrospektyviai pagal astmos gydymo pakopą, kurią taikant pasiekama ligos kontrolė. Pagal sunkumą astma skiriama į lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkią. Astmos diagnozę nustačius pirmą kartą ir pradėjus gydymą, įvertinama tik orientacinė ligos kontrolė ir sunkumas, kurie formuluojant diagnozę nenurodomi. Astmos kontrolė ir sunkumas patikslinami vėliau, gydymo metu. Sunkios astmos uždegiminis fenotipas (sunki T2 arba sunki ne T2 astma) diagnozėje nėra šomi.

Kai patvirtinamas *astmos paūmėjimas*, ligos kontrolės lygis diagnozėje nenurodomas, tačiau diagnozėje nurodomas paūmėjimo sunkumas – lengvas, vidutinio sunkumo, sunkus, labai sunkus (5 pav.).

Diagnozėje rekomenduojama nurodyti ir gretutines ligas, kurios gali provokuoti astmos simptomus bei pabloginti ligos kontrolę.

Astmos diagnozės formulavimo ir kodavimo pavyzdžiai:

- Lengva alerginė kontroliuojama astma (lot. *Asthma allergicum leve recognoscendum*), J45.0
- Vidutinio sunkumo nealerginė iš dalies kontroliuojama astma (lot. *Asthma non allergicum moderatum partim recognoscendum*), J45.1
- Sunki nepatikslinta nekontroliuojama astma (lot. *Asthma non specificum grave non recognoscendum*), J45.9
- Sunki alerginė astma, sunkus paūmėjimas. Ūminis kvėpavimo nepakankamumas (lot. *Asthma allergicum grave, exacerbatio gravis. Insufficiencia pulmonalis acuta*), J46, J96.0

ASTMOS GYDYMAS

Gydymo principai

Astmos gydymą apima ne vien vaistų vartojimas, bet visas kompleksas ilgalaikių priemonių, naudojamų šios ligos priežasčių, simptomų bei pasekmių prevencijai ir šalinimui. Nors nėra vaistų, visiškai išgydančių astmą, tinkamas gydymas daugumai pacientų leidžia pasiekti ligos kontrolę. Gydant astmą, siekiama šių tikslų:

- Pasiiekti ir palaikyti simptomų kontrolę.
- Apsaugoti nuo astmos paūmėjimų.
- Užtikrinti normalią kasdienę veiklą ir fizinį aktyvumą.
- Išlaikyti plaučių funkciją kuo artimesnę normai ir išvengti stabilios bronchų obstrukcijos išsivystymo.
- Sumažinti arba išvengti nepageidaujamo gydymo poveikio.
- Apsaugoti nuo astmos sąlygotos mirties.

Svarbu išsiaiškinti individualius paciento tikslus, kurie, priklausomai nuo socialinių, ekonominių ir kultūrinių savitumų, gali skirtis nuo teoriškai keliamų tikslų. Reikėtų atsižvelgti į paciento „sveikatos raštingumą“, tai yra paciento gebėjimą gauti, apdoroti ir suprasti pagrindinę informaciją apie sveikatą, kad būtų galima priimti tinkamus sveikatos sprendimus.

Ilgalaikis astmos gydymas – tai ištisinis procesas, grindžiamas paciento astmos kontrole ir jos pokyčiais. Šio gydymo tikslas – vertinant atsaką į gydymą, pasiekti mažiausią kontroliuojamojo vaisto, t. y. IGK, dozę, leidžiančią kontroliuoti astmos simptomus, minimalizuojant rizikos veiksnius, nepageidaujamas vaistų reakcijas. Parenkant vaistus ilgalaikiam astmos gydymui, būtina atsižvelgti į šias sąlygas:

- Vaistų veiksmingumą ir saugumą (kuris įvertinamas individualiai, pagal ligos sunkumą, fenotipą, gretutines ligas).
- Paciento gebėjimą tinkamai įkvėpti vaistus.
- Paciento nusiteikimą, susijusį su skirto gydymo režimo laikymusi (inhaliatorių skaičius, tipas, vaistų vartojimo dažnis ir kt.).

Priklausomai nuo esamo astmos kontrolės lygio ir tuo metu skirto gydymo, pacientas priskiriamas vienai iš penkių gydymo pakopų. Tolesnis gydymas parenkamas

ir koreguojamas tęstinio ciklo principu, atsižvelgiant į astmos kontrolės lygį. Ciklo samprata sudaro:

- Astmos kontrolės lygio nustatymą.
- Gydomą pasiekiant astmos kontrolę.
- Paciento stebėseną, siekiant išlaikyti astmos kontrolę.

Siekiant optimalaus vaistų veiksmingumo ir minimalių jų nepageidaujamų reakcijų, rekomenduojama vaistus ir jų dozes pasirinkti vadovaujantis farmakologinėmis savybėmis bei vartojimo savitumais. Vietinės ir (arba) sisteminės vaistų nepageidaujamos reakcijos gali būti sumažintos užtikrinant teisingą vaisto įkvėpimo techniką, taip pat pacientui priminus, kad po IGK įkvėpimo reikia vandeniu išskalauti burną ir išspjauti.

Astmai gydyti vartojami trijų pagrindinių kategorijų vaistai:

1. *Kontroliuojamieji vaistai* (angl. *controller medications*) – tai IGK arba vaistų deriniai, į kurių sudėtį įeina IGK, ir naudojami kvėpavimo takų uždegimui mažinti, simptomams kontroliuoti ir sumažinti paūmėjimų bei plaučių funkcijos blogėjimo riziką. Pacientams, sergantiems lengva astma, pagal poreikį gali būti skiriamas mažos IGK dozės ir formoterolio derinys, kuris vartojamas pasireiškus simptomams bei prieš fizinį krūvį arba kontaktą su alergenais. Sergant vidutinio sunkumo arba sunkia astma, IGK dozės ir formoterolio derinys skiriamas palaikomajam (nuolatiniam) gydymui bei papildomai simptomams lengvinti. IGK ir IVBA (ne formoterolio) derinys vartojamas tik palaikomajam gydymui. Kontroliuojamųjų vaistų dozės ir režimas turi būti optimizuoti, kad būtų sumažintas nepageidaujamas vaistų poveikis, įskaitant riziką, kad prireiks GGK.
2. *Simptomus lengvinantys vaistai* (angl. *reliever medications*) vartojami pagal poreikį, siekiant lengvinti astmos simptomus, įskaitant ir astmos paūmėjimo metu. Jie taip pat rekomenduojami fizinio krūvio sukeltos bronchų obstrukcijos trumpalaikiai prevencijai. Pagal poreikį gali būti vartojamas mažos IGK dozės ir formoterolio derinys (pageidautinas pasirinkimas) arba TVBA. Dažnas TVBA (pvz., salbutamolio) vartojimas (≥ 3 inhaliatorių per metus) padidina astmos paūmėjimų riziką.
3. *Papildomi vaistai* (angl. *add-on medications*) skiriami pacientams, kai pasireiškia nuolatiniai simptomai ir (arba) paūmėjimai, nepaisant optimizuoto gydymo didelės IGK dozės ir IVBA deriniu bei keičiamų rizikos veiksnių pašalinimo. Tai ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai (IVMB) tiotropio bromidas, leukotrienų

receptorių antagonistas (LTRA) montelukastas, biologiniai vaistai, GGK (vartojant nuolatos).

Klinikinėje praktikoje vaistų, jų dozės ir inhaliatoriaus pasirinkimas turi būti pagrįstas kiekvienam pacientui, įvertinus simptomų kontrolę, rizikos veiksnius, paciento pageidavimus ir problemas, kylančias naudojant inhaliatorių ar laikantis gydymo režimo. Svarbu sekti atsaką į gydymą ir bet kokias nepageidaujamas reakcijas bei atitinkamai koreguoti IGK dozę. Išlaikius gerą astmos simptomų kontrolę 2–3 mėn., IGK dozę reikia atsargiai mažinti iki minimalios dozės, kuri užtikrins gerą simptomų kontrolę ir sumažins paūmėjimų bei nepageidaujamų reakcijų riziką. 4 lentelėje pateikiamos mažos, vidutinės ir didelės IGK paros dozės suaugusiesiems.

4 lentelė. Įkvepiamųjų gliukokortikoidų mažos, vidutinės ir didelės paros dozės suaugusiesiems (skiriant atskirai arba derinyje su ilgo veikimo β_2 agonistu)* (pagal GINA 2023)

Įkvepiamasis gliukokortikoidas	Paros dozė (µg)		
	Maža	Vidutinė	Didelė
Beklometazono dipropionatas (DAI, standartinio dydžio dalelės, HFA)	200–500	> 500–1000	> 1000
Beklometazono dipropionatas (DMI ar DAI, itin smulkios dalelės, HFA)	100–200	> 200–400	> 400
Budezonidas (DMI ar DAI, standartinio dydžio dalelės, HFA)	200–400	> 400–800	> 800
Flutikazono furoatas (DMI)	100		200
Flutikazono propionatas (DMI ar DAI, standartinio dydžio dalelės, HFA)	100–250	> 250–500	> 500

DAI – dozuoto aerosolio inhaliatorius; DMI – dozuotų miltelių inhaliatorius; HFA – hidrofluoralkano propelentas. *Tai nėra dozių ekvivalentiškumo lentelė.

Ilgalaikis pakopinis gydymas

Siekiant geriausių rezultatų, pradinis gydymas IGK arba IGK turinčiu kontroliuojamųjų vaistų deriniu turi būti pradėtas iš karto po astmos diagnozės patvirtinimo (5 lentelė). Prieš parenkant astmos pradinį gydymą, medicinos dokumentuose užfiksuoti:

- Paciento astmos diagnozės kriterijus.
- Orientacinį astmos kontrolės lygį ir rizikos veiksnius, įskaitant bronchų obstrukcijos sunkumą.
- Apsvarstyti veiksnius, turinčius įtakos pasirinkimui tarp galimų gydymo būdų, įskaitant tikėtiną kasdienio IGK vartojimą, ypač jei simptominis vaistas yra TVBA.
- Įsitikinti, kad pacientas gali tinkamai naudoti inhaliatorių.
- Suplanuoti susitikimą tolesniam vizitui.

Pradėjus pradinį gydymą kontroliuojamuoju vaistu arba deriniu:

- Įvertinti paciento atsaką į gydymą po 2–3 mėn. arba anksčiau, priklausomai nuo klinikinės situacijos.
- Tikrinti vaistų vartojimo režimo laikymąsi ir vaistų įkvėpimo techniką.
- Sumažinti gydymo pakopą, kai 3 mėn. bus išlaikyta gera astmos kontrolė.

5 lentelė. Pradinis astmos gydymas

Astmos simptomai	Pakopa	Pageidautinas pradinis gydymas	Alternatyvus pradinis gydymas
Astmos simptomai nedažni, pvz., mažiau nei du kartus per mėnesį ir nėra paūmėjimų rizikos veiksnių, įskaitant jokių paūmėjimų per pastaruosius 12 mėn.	1	Pagal poreikį mažos IGK dozės ir formoterolio derinys.	Maža IGK dozė, kas kart vartojus TVBA pagal poreikį.

Astmos simptomai	Pakopa	Pageidautinas pradinis gydymas	Alternatyvus pradinis gydymas
Astmos simptomai arba simptominių vaistų poreikis du kartus per mėnesį arba dažniau (bet rečiau, nei 4–5 dienas per savaitę).	2	Pagal poreikį mažos IGK dozės ir formoterolio derinys.	Maža IGK dozė, papildomai vartojant TVBA pagal poreikį.
Varginantys astmos simptomai daugumą dienų (pvz., 4–5 dienas per savaitę) arba pacientas prabunda dėl astmos vieną kartą per savaitę arba dažniau, ypač kai yra rizikos veiksnių.	3	Mažos IGK dozės ir formoterolio derinys, skiriamas palaikomajam ir simptomus lengvinančiam gydymui.	Mažos IGK dozės su IVBA derinys, papildomai vartojant TVBA pagal poreikį arba vidutinė IGK dozė, papildomai skiriant TVBA pagal poreikį.
Pradinis simptomų pasireiškimas atitinka nekontroliuojamą astmą arba ūminį astmos paūmėjimą.	4	Vidutinės IGK dozės ir formoterolio derinys, skiriamas palaikomajam ir simptomus lengvinančiam gydymui. Gali prireikti trumpo GGK kurso.	Vidutinės arba didelės IGK dozės su IVBA derinys, papildomai vartojant TVBA pagal poreikį. Gali prireikti trumpo GGK kurso. Didelė IGK dozė, papildomai vartojant TVBA pagal poreikį.

GGK – geriamasis gliukokortikoidas; IGK – įkvepiamasis gliukokortikoidas; IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas; TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistas.

Tolesnio ilgalaikio pakopinio astmos medikamentinio gydymo rekomendacijos pateiktos 3 paveiksle. Simptomams lengvinti pirmenybė teikiama mažos IGK dozės ir formoterolio derinio vartojimui, remiantis geresniais veiksmingumo ir saugumo įrodymais, siekiant sumažinti sunkių astmos paūmėjimų riziką su panašia simptomų kontrole, lyginant su palaikomuoju (reguliariu) kontroliuojamųjų vaistų ir TVBA pagal poreikį vartojimu.

	I pakopa*	II pakopa**	III pakopa	IV pakopa	V pakopa
Pageidaujamas kontroliuojamasis ir simptominis vaistas	Mažos IGK dozės ir formoterolio derinys pagal poreikį	Mažos IGK dozės ir formoterolio derinys pagal poreikį	Mažos IGK dozės ir formoterolio derinys palaikomajam gydymui	Vidutinės IGK dozės ir formoterolio derinys palaikomajam gydymui	Didelės IGK dozės ir formoterolio derinys palaikomajam gydymui Pridėti IVMB Pridėti anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4R, anti-TSLP vaistą
Simptominis vaistas: mažos IGK dozės ir formoterolio derinys pagal poreikį					
Alternatyvus kontroliuojamasis ir simptominis vaistas	Maža IGK dozė, kas kart pavartojus TVBA pagal poreikį	Maža IGK dozė palaikomajam gydymui	Mažos IGK dozės ir IVBA derinys palaikomajam gydymui	Vidutinės IGK dozės ir IVBA derinys palaikomajam gydymui	Didelės IGK dozės ir IVBA derinys palaikomajam gydymui Pridėti IVMB Pridėti anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4R, anti-TSLP vaistą
Simptominis vaistas: TVBA pagal poreikį					
Kiti kontroliuojamųjų vaistų variantai		Maža IGK dozė, kas kart pavartojus TVBA pagal poreikį LTRA palaikomajam gydymui	Vidutinė IGK dozė palaikomajam gydymui Pridėti LTRA	Didelė IGK dozė palaikomajam gydymui Pridėti IVMB arba LTRA	Pridėti azitromiciną arba LTRA Maža GGK dozė

3 pav. Astmos medikamentinio gydymo pakopos

IgE – imunoglobulinas E; IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas; IL – interleukinas; R – receptorius; IVMB – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius; IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas; LTRA – leukotrienų receptorių antagonistas; TSLP – užkrūčioliukos stromoslimfopoetinas; TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistas. *Astmos simptomai ≤ 1 k/mėn. **Astmos simptomai ≥ 2 k/mėn., bet rečiau nei 4–5 dienas per savaitę. Nuo II pakopos galima taikyti specifinę alergenių imunoterapiją, kai yra indikacijų.

1 pakopa

Pageidaujamas gydymas: mažos IGK dozės ir formoterolio derinys, vartojamas pagal poreikį simptomams lengvinti ir, jei reikia, prieš fizinį krūvį. Mažos IGK dozės ir formoterolio derinys skiriamas:

- Pradiniam astmos gydymui pacientams, kuriems simptomai pasireiškia rečiau nei du kartus per mėnesį ir nėra paūmėjimo rizikos veiksniai.
- Silpninant gydymą (pakopa žemyn) pacientams, kurių astma gerai kontroliuojama reguliariai skiriant IGK.

Budezonido ir formoterolio derinio, vartojamo pagal poreikį simptomams lengvinti, kai nustatyta lengva astma, vienkartinė dozė yra 200/6 µg (arba 160/4,5 µg, patenkančių į plaučius) arba beklometazono ir formoterolio derinio – 100/6 µg. Didžiausia rekomenduojama formoterolio dozė, vartojant budezonido ir formoterolio derinį per vieną dieną, yra 72 µg (arba 54 µg formoterolio, patenkančio į plaučius) (12 dozių), o vartojant beklometazono ir formoterolio derinį – 48 µg (arba 36 µg formoterolio, patenkančio į plaučius) (8 dozės). Tačiau sergant lengva astma, dažnas IGK ir formoterolio derinio vartojimas skiriamas retai, paprastai vidutiniškai vartojant tik apie 3–4 dozes per savaitę.

Lengva astma sergantys pacientai, kuriems pagal poreikį skiriamas IGK ir formoterolio derinys, jei reikia, prieš fizinį krūvį gali vartoti tuos pačius vaistus, nebūtinai TVBA.

Pavartojus mažos IGK dozės ir formoterolio derinį, skalauti burnos nereikia, nes burnos pienligės rizika nepadidėja.

Alternatyvusis gydymas: mažos IGK dozės įkvėpimas kiekvieną kartą, kai pavartojamas TVBA pagal poreikį, kadangi mažai tikėtina, kad pacientai, kuriems pasireiškia astmos simptomai rečiau nei du kartus per mėnesį, reguliariai vartotų IGK, net jei jie ir būtų paskirti, todėl kyla pavojus, kad pacientas gydymui pagal poreikį vartos tik TVBA.

Nerekomenduojama astmos gydyti tik TVBA. Nors TVBA yra veiksmingi, norint greitai lengvinti astmos simptomus, tačiau pacientai, kurie gydomi tik TVBA, net jei simptomai yra gerai kontroliuojami, turi didesnę su astma susijusią mirties riziką, palyginti su pacientais, gydomais IGK. Didėjant TVBA vartojimui, astmos paūmėjimų ir mirštamumo rizika auga. Reguliarus TVBA vartojimas pacientams, sergantiems naujai diagnozuota astma, yra susijęs su blogesne kontrole ir plaučių funkcija, palyginti su pacientais, kurie nuo pat pradžių yra gydomi IGK maža doze. Trumpo veikimo muskarino receptorių blokatoriai (TVMB) ipratropio bromidas yra galima alternatyva TVBA

astmos simptomams lengvinti, tačiau šis vaistas pradeda veikti lėčiau. Geriamasis TVBA ir teofilinas turi didesnę nepageidaujamų reakcijų riziką ir yra nerekomenduojami kaip I pakopos vaistai, nes neatlikta ilgalaikių saugumo tyrimų, kad būtų įvertinta sunkių paūmėjimų rizika vartojant šiuos vaistus pacientams, kurie nevartoja IGK. Tuo metu IVMB vartojimas, sergant astma be IGK, yra susijęs su padidėjusia sunkių paūmėjimų rizika. Greito ir ilgo veikimo formoterolis yra toks pat veiksmingas simptomus lengvinantis vaistas kaip ir TVBA bei labiau sumažina sunkių paūmėjimų riziką, tačiau reguliarus arba dažnas IVBA vartojimas be IGK nerekomenduojamas dėl paūmėjimų rizikos.

2 pakopa

Pageidaujamas gydymas: mažos IGK dozės ir formoterolio derinys, vartojamas pagal poreikį simptomams lengvinti ir, jei reikia, prieš fizinį krūvį. Svarbiausi argumentai 2 pakopoje skirti mažos IGK dozės ir formoterolio derinį yra:

- Būtinybė išvengti sunkių paūmėjimų pacientams, kuriems pasireiškia lengvi arba reti simptomai.
- Siekis išvengti kasdienio IGK vartojimo pacientams, sergantiems lengva astma, kurie klinikinėje praktikoje dažnai blogai laikosi paskirto IGK vartojimo režimo, vartodami tik TVBA.

Alternatyvusis gydymas: palaikomasis gydymas maža IGK doze ir TVBA pagal poreikį. Reguliariai kasdien vartojant mažą IGK dozę ir TVBA pagal poreikį pacientams, sergantiems lengva astma, simptomų pasireiškimas yra nedažnas, todėl svarbiausias siekis – sumažinti sunkių paūmėjimų riziką. Tačiau, rekomenduojant reguliarią IGK vartojimą, reikia žinoti, kad kasdienio IGK vartojimo režimo laikymasis, tarp sergančiųjų lengva astma, yra nepakankamas, todėl kyla rizika, kad pacientai vartos tik TVBA. Per dažnas TVBA vartojimas (sunaudojus ≥ 3 inhaliatorių per metus, t. y. vidutiniškai vartojant daugiau nei vieną dozę kasdien) yra susijęs su padidėjusia sunkių astmos paūmėjimų rizika ir mirštamumu, net ir pacientams, kurie taip pat vartoja ir IGK.

Kitos gydymo galimybės: mažos IGK dozės vartojimas kiekvieną kartą, kai pagal poreikį įkvepiamas TVBA. Tai galimas pasirinkimas, jei mažai tikėtina, kad pacientas reguliariai vartos IGK. Gydantis tokiu režimu astmos paūmėjimų dažnis nesiskiria nuo pacientų, kurie kasdien vartoja IGK. LTRA yra mažiau veiksmingi nei IGK, ypač retinant paūmėjimus, todėl prieš skiriant montelukastą, reikia įvertinti naudą

ir riziką, o pacientus informuoti apie neuropsichiatriinių reiškinių riziką. Pacientams, sergantiems alergine astma, kuriems simptomai pasireiškia augalų žydėjimo sezono metu, reguliarius kasdienis IGK arba pagal poreikį IGK ir formoterolio derinys turi būti pradėtas nedelsiant, kai pasireiškia simptomai, ir tęsiamas keturias savaites pasibaigus žiedadulkių sezonui.

Nerekomenduojama: lėto atsipalaidavimo teofilino veiksmingumas sergant astma yra nedidelis, o nepageidaujamos reakcijos yra dažnos ir gali būti pavojingos gyvybei vartojant didesnes vaisto dozes. IVMB vartojimas astmai gydyti, be kartu vartojamų IGK, yra susijęs su padidėjusia sunkių paūmėjimų rizika.

3 pakopa

Pageidaujamas gydymas: mažos IGK dozės ir formoterolio derinys palaikomajam (reguliariam) gydymui ir simptomams lengvinti. Gali būti naudojami budesonido ir formoterolio arba beklometazono ir formoterolio deriniai. Tai leidžia suretinti paūmėjimus ir užtikrinti panašų astmos kontrolės lygį mažesnėmis IGK dozėmis, palyginti su režimu, skiriant fiksuotą IGK dozę derinyje su IVBA arba be jo bei vartojant TVBA pagal poreikį. IGK ir formoterolio derinys neturėtų būti vartojamas simptomams lengvinti pacientams, vartojantiems palaikomajam gydymui kitokį IGK ir IVBA derinį, nes nėra klinikinių saugumo ir veiksmingumo įrodymų.

Alternatyvusis gydymas: palaikomasis (reguliarus) gydymas IGK ir IVBA deriniu bei pagal poreikį TVBA. Šis gydymo režimas gali būti taikomas, jei pacientas negali vartoti IGK derinio su formoteroliu arba jei astma yra kontroliuojama, pacientas laikosi gydymosi režimo ir nėra paūmėjimų taikant šį gydymą. Pacientams, gaunantiems palaikomąjį gydymą IGK ir TVBA pagal poreikį, IVBA pridėjimas papildomai pagerina simptomų kontrolę ir plaučių funkciją, sumažina paūmėjimų riziką, palyginti su naudotina ta pačia IGK doze. Prieš skirdami gydymo režimą su TVBA, reikia įvertinti, ar pacientas laikysis derinio su IGK vartojimo režimo, nes priešingu atveju kils didesnė paūmėjimų rizika. Šiuo metu Lietuvoje prieinami mažų IGK dozių ir IVBA deriniai viename inhaliatoriuje, skirti 3 pakopos palaikomajam astmos gydymui: beklometazonas ir formoterolis, budesonidas ir formoterolis, flutikazono furoatas ir vilanterolas, flutikazono propionatas ir salmeterolis.

Kitos gydymo galimybės: vidutinė IGK dozė, tačiau tai mažiau veiksminga nei pridėti IVBA prie mažos IGK dozės. Gydytas mažos IGK dozės ir LTRA deriniu taip pat yra mažiau veiksmingas.

4 pakopa

Pageidaujamas gydymas: vidutinės IGK dozės ir formoterolio derinys palaikomajam gydymui ir simptomams lengvinti. IGK ir formoterolio derinys, kaip palaikomasis ir simptomus lengvinantis gydymas, veiksmingiau sumažina paūmėjimus nei palaikomasis gydymas tos pačios IGK dozės ir kito IVBA deriniu, arba didesne IGK doze. 4 pakopoje gali būti skiriamas vidutinės dozės budezonido ir formoterolio arba beklometazono ir formoterolio derinys palaikomajam gydymui, tačiau simptomams lengvinti skiriama tik mažos IGK dozės ir formoterolio derinys (160/4,5 µg arba 200/6 µg budezonido ir formoterolio derinys, arba 100/6 µg beklometazono ir formoterolio derinys). Didžiausia rekomenduojama formoterolio dozė, vartojant budezonido ir formoterolio derinį per vieną dieną, yra 72 µg (arba 54 µg formoterolio, patenkančio į plaučius), o vartojant beklometazono ir formoterolio derinį – 48 µg (arba 36 µg formoterolio, patenkančio į plaučius).

Alternatyvusis gydymas: palaikomasis gydymas vidutine IGK doze ir TVBA pagal poreikį. Šis gydymas gali būti taikomas, jei negalima skirti IGK derinio su formoteroliu arba jei paciento astma yra stabili, nėra paūmėjimų ir jis laikosi gydymo režimo. Tačiau prieš skiriant gydymo režimą su TVBA, reikia įvertinti, ar pacientas laikysis IGK vartojimo režimo, nes priešingu atveju kils didesnė astmos paūmėjimų rizika.

Kiti kontroliuojamieji vaistai: IVMB gali būti svarstomas kaip papildomas gydymas, skiriant atskiru inhaliatoriumi (tiotropis) arba trijų vaistų deriniu viename inhaliatoriuje (beklometazono, formoterolio ir glikopironio derinys), jei astma yra nuolat nekontroliuojama, nepaisant vartojamos vidutinės arba didelės IGK dozės ir IVBA derinio. Papildomas IVMB skyrimas kiek pagerina plaučių funkciją, tačiau nedaro įtakos simptomų pasireiškimui, nežymiai retina paūmėjimus. Tačiau pacientams, kuriems pasireiškia paūmėjimai, nepaisant mažos IGK dozės ir IVBA derinio, reikia padidinti IGK dozę bent iki vidutinės arba gydymą pakeisti palaikomuoju ir simptomus lengvinančiu IGK ir formoterolio deriniu, prieš svarstant galimybę pridėti IVMB. Pacientams, kuriems buvo paskirtas IGK, IVBA ir IVMB derinys, bet be formoterolio,

simptomams lengvinti skiriamas TVBA. Nerekomenduojama vietoje IGK ir IVBA derinio skirti IGK ir IVMB derinį. Kita gydymo galimybė – tai LTRA pridėjimas prie vidutinės arba didelės IGK dozės, bet šis derinys yra mažiau veiksmingas nei IGK derinys su IVBA. Retais atvejais, galima padidinti IGK dozę iki didelės, skiriant be kitų kontroliuojamųjų vaistų.

5 pakopa

Pacientai, kuriems ligos simptomai arba paūmėjimai išlieka, nepaisant teisingos vaistų įkvėpimo technikos ir 4 pakopos gydymo režimo laikymosi, turi būti nukreipti pas specialistą, turintį patirties tiriant ir gydant sunkią astmą. Gydymo galimybės, kurios gali būti svarstomos optimizavus esamą gydymą, gali būti šios:

- **Didelės IGK dozės ir IVBA derinys**, tačiau daugumai pacientų IGK dozės padidinimas paprastai suteikia mažai papildomos naudos, be to, padidėja nepageidaujamų reakcijų rizika, įskaitant antinksčių slopinimą. Didelė IGK dozė rekomenduojama tik bandomuoju laikotarpiu – 3–6 mėn., kai vidutinės dozės IGK ir IVBA ir (arba) trečiojo kontroliuojamojo vaisto (pvz., LTRA arba lėto atsipalaidavimo teofilino) deriniu geros astmos kontrolės pasiekti nepavyksta.
- **Papildomas gydymas IVMB** gali būti skiriamas atskirame inhaliatoriuje (tiotropis) arba beklometazono, formoterolio ir glikopironio deriniu viename inhaliatoriuje, jei astma nėra gerai kontroliuojama vidutinės arba didelės IGK dozės ir IVBA deriniu. IVMB pridėjimas prie IGK ir IVBA derinio nežymiai pagerina plaučių funkciją, sumažina paūmėjimų riziką, bet nedaro įtakos kliniškai reikšmingiems gyvenimo kokybės ir simptomų pokyčiams. Pacientams, kuriems buvo paskirtas IGK, IVBA ir IVMB derinys (bet be formoterolio), skiriamas TVBA simptomams lengvinti, o pacientai, kurie vartoja IGK, formoterolio ir IVMB derinį, gali vartoti IGK ir formoterolio derinį simptomams lengvinti.
- **Papildomas gydymas azitromicinu** (tris kartus per savaitę po 500 mg) galimas pacientams, kuriems, nepaisant skiriamo didelės IGK dozės ir IVBA derinio, stebimi nuolatiniai astmos simptomai. Prieš skiriant azitromiciną, reikia iširti, ar skrepliuose nėra netuberkuliozės mikobakterijų, įvertinti riziką priešmikrobiniam atsparumui išsivystyti, atlikti EKG dėl ilgo QTc (pakartotinai EKG atlikti po mėnesio gydymo). Gydant azitromicinu galimas viduriavimas. Gydymo

kursas turi būti ne trumpesnis nei 6 mėn., nes klinikinių tyrimų metu per 3 mėn. akivaizdžios naudos, retinant astmos paūmėjimus, nepastebėta.

- **Papildomas gydymas biologiniais vaistais** (plačiau skyrelyje „Sunkios astmos gydymas“): anti-IgE vaistas omalizumabas; anti-IL-5/5R vaistai mepolizumabas, reslizumabas ir benralizumabas; anti-IL-4R vaistas dupilumabas; anti-TSLP vaistas tezepelumabas.
- **Papildomas gydymas mažomis GGK dozėmis** ($\leq 7,5$ mg per parą prednizono ekvivalento) gali būti skiriamas kaip paskutinė galimybė kai kuriems sergantiems sunkia astma. Nuolatinis gydymas GGK turėtų būti svarstomas tik tiems pacientams, kurių simptomų kontrolė bloga ir (arba) dažni paūmėjimai, nepaisant geros įkvėpimo technikos ir 5 pakopos gydymo režimo laikymosi (taip pat ir biologinių vaistų, jei jie skiriami), bei atmetus kitus, ligos eigą sunkinančius veiksnius. Pacientus reikia informuoti apie galimas GGK nepageidaujamas reakcijas, jie turi būti stebimi dėl antinksčių slopinimo ir osteoporozės rizikos. Pacientams, kurie bus gydomi GGK 3 mėn. ir ilgiau, turėtų būti taikomos profilaktinės osteoporozės priemonės kaip papildomas kalcio (1000–1200 mg per dieną) ir vitamino D (600–800 TV per dieną) vartojimas, gyvenimo būdo keitimas (subalansuota mityba, atsvario mažinimas, metimas rūkyti, reguliarūs fiziniai pratimai, alkoholio vartojimo ribojimas).

Astma sergantys pacientai turi būti reguliariai tikrinami, siekiant stebėti jų simptomų kontrolę, rizikos veiksnius ir paūmėjimų pasireiškimą, taip pat dokumentuoti atsaką į bet kokius gydymo pokyčius. Daugumos kontroliuojamųjų vaistų poveikis prasideda per kelias dienas nuo gydymo pradžios, tačiau maksimalus poveikis gali pasireikšti tik po 3–4 mėn., o sunkios astmos atveju tai gali užtrukti ir ilgiau. Kiekvieno apsilankymo metu reikia įvertinti astmos kontrolę, gydymo režimo laikymąsi ir vaistų įkvėpimo techniką. Vizitų dažnumas priklauso nuo paciento pradinio astmos kontrolės lygio, atsako į gydymą, paciento suinteresuotumo. Pacientai turėtų būti konsultuojami praėjus 1–3 mėn. nuo gydymo pradžios, vėliau – kas 3–12 mėn. Praėjus astmos paūmėjimui tikslinga specialisto konsultacija per vieną savaitę.

Astmos gydymo stiprinimas. Astmos eiga yra kintama, todėl gydytojui ir (arba) pacientui gali prireikti periodiškai koreguoti gydymą.

- *Kasdienis gydymo koregavimas*: pacientai, kurie simptomams lengvinti vartoja budezonido ir formoterolio arba beklometazono ir formoterolio derinį (skiriant palaikomąjį gydymą IGK ir formoterolio arba be jo derinį), kiekvieną dieną koreguoja įkvėpimų dozių skaičių priklausomai nuo pasireiškiančių astmos simptomų. Ši strategija sumažina sunkaus paūmėjimo, dėl kurio prireiks GGK kurso, išsivystymo riziką per ateinančias 3–4 sav.
- *Trumpalaikis gydymo sustiprinimas (1–2 sav.)*: gali prireikti trumpam, 1–2 sav., padidinti palaikomąją IGK dozę, pavyzdžiui, virusinių infekcijų arba sezoniško alergeno poveikio metu. Tai gali inicijuoti pacientas pagal surašytą astmos veiksmų planą arba paskirti gydytojas.
- *Ilgalaikis gydymo sustiprinimas (mažiausiai 2–3 mėn.)*: pacientams, kurių astma nekontroliuojama vartojant mažos IGK dozės ir IVBA derinį, nepaisant laikymosi vaistų vartojimo režimo ir geros įkvėpimo technikos, gali būti naudinga padidinti palaikomąją IGK dozę iki vidutinės. Taip pat reikia įvertinti ir koreguoti sunkinančius veiksnius, pvz., mesti rūkyti. Bet koks gydymo pakopos padidinimas turėtų būti laikomas klinikiniu bandymu – jei po 2–3 mėn. atsako į gydymą nėra, gydymą reikia susilpninti iki ankstesnės pakopos ir apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus.

Astmos gydymo silpninimas. Pasiekus gerą astmos kontrolę ir išlaikius ją 2–3 mėn., o plaučių funkcijai pasiekus plato, gydymo pakopą dažnai galima sėkmingai sumažinti neprarandant astmos kontrolės. Gydymo silpninimo tikslai:

- Pasiekti minimalų veiksmingą gydymą pacientui, t. y. išlaikyti gerą simptomų ir paūmėjimų kontrolę ir sumažinti galimas vaistų nepageidaujamas reakcijas.
- Skatinti pacientą tęsti gydymą kontroliuojamuoju vaistu arba jų deriniu. Pacientai dažnai eksperimentuoja pertraukdami gydymą, nerimaujant dėl kasdienio gydymo nepageidaujamų reakcijų rizikos, dėl ko jie gali pereiti prie gydymo tik TVBA pagal poreikį. Pacientams, kurių astma yra gerai kontroliuojama palaikomosiomis mažomis IGK dozėmis ir pagal poreikį TVBA, galima pereiti prie IGK ir formoterolio derinio pagal poreikį.

Gydymo silpninimas kiekvienam pacientui skiriasi, atsižvelgiant į skiriamą gydymą, rizikos veiksnius ir paciento lūkesčius. Prieš silpninant gydymą, pacientui turi būti pateiktas astmos veiksmų planas ir instrukcijos, kaip ir kada atnaujinti ankstesnį

gydymą, jei simptomai pablogėtų. Sprendimas dėl gydymo silpninimo turėtų būti priimamas individualiai kiekvienam pacientui. Jei gydymas silpninamas per intensyviai arba per greitai, paūmėjimo rizika gali padidėti, net jei simptomai išlieka pakankamai kontroliuojami.

Bendrieji astmos gydymo silpninimo principai:

- Apsvarstyti galimybę silpninti gydymą, kai astmos simptomai gerai kontroliuojami ir plaučių funkcija yra stabili tris arba daugiau mėnesių. Jei pacientas turi paūmėjimų rizikos veiksnių, pvz., paūmėjimai praeitais metais arba yra stabili bronchų obstrukcija, gydymą silpninti atidžiai stebint.
- Pasirinkti tinkamą laiką (nėra kvėpavimo takų infekcijos, pacientas nekeliauja, pacientė nėra nėščia).
- Kiekvieną žemesnę pakopą vertinti kaip klinikinį bandymą. Įtraukti pacientą į procesą, dokumentuoti paciento astmos būklę (simptomų kontrolė, plaučių funkcija ir rizikos veiksniai), pateikti aiškias instrukcijas, astmos veiksmų planą ir užtikrinti, kad pacientas turėtų pakankamai vaistų prareikus vartoti ankstesnę dozę, stebėti simptomus, suplanuoti sekantį vizitą pas gydytoją.

Daugumai pacientų įmanoma ir saugu sumažinti IGK dozę 25–50 proc. kas 3 mėn. Astmos gydymo silpninimo variantai pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Gerai kontroliuojamas astmos gydymo silpninimo variantai

Gydymo pakopa	Skiriami vaistai ir jų dozės	Astmos gydymo silpninimo galimybės
5 pakopa	Didelės IGK dozės ir IVBA derinys (\pm IVMA) su GGK	– Tęsimas gydymas didelės IGK dozės ir IVBA deriniu ir mažinama GGK dozė. – GGK skyrimas kas antrą dieną.
4 pakopa	Palaikomasis gydymas vidutinės IGK dozės ir IVBA deriniu	– Tęsimas gydymas IGK ir IVBA deriniu, mažinant IGK dozę 50 proc. – Nutraukus IVBA, gali pablogėti astma. – Keisti gydymą į mažesnės IGK dozės ir formoterolio derinį palaikomajam gydymui ir simptomams lengvinti*.
	Vidutinės IGK dozės ir formoterolio derinys palaikomajam gydymui ir simptomams lengvinti*	– Sumažinti IGK dozę iki mažos ir tęsti kartu su formoteroliu palaikomajam gydymui ir simptomams lengvinti.
	Didelė IGK dozė	– Pridėjus IVBA, IGK dozę galima sumažinti.
3 pakopa	Mažos IGK dozės ir IVBA derinys palaikomajam gydymui	– Sumažinti IGK ir IVBA derinio skyrimą iki vieno karto per dieną. – Nutraukus IVBA, gali pablogėti astma.
	Mažos IGK dozės ir formoterolio derinys palaikomajam gydymui ir simptomams slopinti	– Sumažinti mažos IGK dozės ir formoterolio derinio skyrimą iki vieno karto per dieną bei tęsti IGK ir formoterolio derinį simptomams lengvinti.
	Vidutinė IGK dozė	– Sumažinti IGK dozę 50 proc. – Pridėjus LTRA† ar IVBA, IGK dozę galima sumažinti.
2 pakopa	Maža IGK dozė palaikomajam gydymui	– Dozavimas vieną kartą per dieną (budezonidas). – Keisti gydymą į mažos IGK dozės ir formoterolio derinį simptomams lengvinti. – Įkvėpti IGK kiekvieną kartą, kai yra pavartojamas TVBA. – Nerekomenduojama visiškai nutraukti IGK, nes padidėja paūmėjimo rizika vartojant tik TVBA.

IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas; IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas; LTRA – leukotrienų receptorių antagonistas; TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistas. *IGK ir formoterolio derinys viename inhaliatoriuje palaikomajam gydymui ir simptomams lengvinti skiriamas mažomis budezonido arba beklometazono dipropionato dozėmis. † Atkreiptinas dėmesys į Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracijos perspėjimą apie neuropsichiatrinį poveikį vartojant montelukastą.

Sunkios astmos gydymas

Sunkios astmos gydymas apima ne vien vaistų vartojimą, bet visą kompleksą ilgalaikių priemonių, naudojamų šios ligos priežasčių, simptomų bei pasekmių prevencijai ir šalinimui. Dažnai, gydant sunkią astmą, prireikia daugiadalykės specialistų komandos. Ilgalaikis medikamentinis astmos gydymas remiasi periodišku simptomų kontrolės ir paūmėjimų rizikos vertinimo principu. Prieš sudarant sunkios astmos gydymo planą, pirmiausia reikia išsiaiškinti visas galimas priežastis, dėl kurių astmos gydymas gali būti neveiksmingas. Pagrindinis tikslas, gydant sunkią astmą, yra ligos paūmėjimų ir skubios hospitalizacijos prevencija, o ne visiška astmos simptomų kontrolė. Todėl, siekiant išvengti perteklinio vaistų vartojimo, vaistų perdozavimo ir jų sukeltų nepageidaujamų reakcijų, pacientams, sergantiems sunkia astma, gali tekti siekti tik dalinės astmos simptomų kontrolės.

Dažnai sunkia astma sergantiems pacientams liga išlieka nekontroliuojama, nepaisant sudėtinio gydymo plano, gretutinių ligų gydymo, provokuojančių ir sunkinančių veiksnių vengimo. Paciento, sergančio sunkia astma, priskyrimas kuriam nors fenotipui ir individualaus gydymo pritaikymas gali pagerinti astmos eigą bei sumažinti nepageidaujamas vaistų reakcijas. Sunkia astma sergantys pacientai gydomi 5 pakopos vaistais, o patvirtinus nekontroliuojamą sunkią astmą reikia spręsti ir dėl biologinių vaistų skyrimo.

Sunkiai astmai gydyti yra registruoti anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4R ir anti-TSLP vaistai (7 lentelė).

Anti-IgE vaistai. Šiuo metu yra patvirtintas omalizumabas, kuris taip pat gali būti skiriamas nosies polipams ir lėtinei spontaninei (idiopatinei) dilgėlinei gydyti. Galimi gero atsako į omalizumabą veiksniai gydant sunkią astmą:

- Vaikystėje prasidėjusi astma.
- Kontakto su alergenais sukeliama simptomai.

Pradinis bendrojo IgE kiekis, eozinofilų skaičius kraujyje arba FeNO neleidžia prognozuoti atsako į gydymą anti-IgE vaistu.

7 lentelė. Biologiniai vaistai sunkiai astmai gydyti, patvirtinti Europos vaistų agentūros

Omalizumabas	Mepolizumabas	Reslizumabas	Benralizumabas	Dupilumabas	Tezepelumabas
Anti-IgE vaistas	Anti-IL-5 vaistas	Anti-IL-5 vaistas	Anti-IL-5R vaistas	Anti-IL-4R vaistas	Anti-TSLP vaistas
Veikimo mechanizmas					
Prisijungia prie laisvo IgE Fc dalies, slopindamas IgE prisijungimą prie FcεR1, esančio ant putliųjų ląstelių ir bazofilų paviršiaus, mažina laisvąjį IgE ir slopina receptorių raišką.	Jungiasi su cirkuliuojančiu IL-5.	Jungiasi su cirkuliuojančiu IL-5.	Jungiasi prie IL-5 receptoriaus α subvieneto ant eozinofilų ir bazofilų, sukeldamas eozinofilų apoptozę nuo antikūnų priklausomo ląstelių citotoksiškumo mechanizmu.	Jungiasi prie IL-4 receptoriaus alfa, blokuodamas IL-4 ir IL-13 signalinį kelią.	Jungiasi su cirkuliuojančiu TSLP.
Skyrimo indikacijos					
Sunki nuolatinė alerginė astma	Sunki atspari eozinofilinė astma	Sunki atspari eozinofilinė astma	Sunki atspari eozinofilinė astma	Sunki astma su 2 tipo uždegi- mu, esant padidėjusiam eozinofilų skaičiui kraujyje ir (arba) FeNO	Sunki astma

Omalizu- mabas	Mepolizu- mabas	Reslizu- mabas	Benralizu- mabas	Dupilu- mabas	Tezepelu- mabas
Anti-IgE vaistas	Anti-IL-5 vaistas	Anti-IL-5 vaistas	Anti-IL-5R vaistas	Anti-IL-4R vaistas	Anti-TSLP vaistas
Pacientų amžius					
Nuo 6 m.	Nuo 6 m.	Nuo 18 m.	Nuo 12 m.	Nuo 6 m.	Nuo 12 m.
Dozavimas					
75–600 mg (dozė priklauso nuo bendrojo IgE kiekio serume – nuo 30 iki 1500 TV/ml – prieš pradėdant gydymą ir paciento svorio) po oda kas 2–4 sav.	100 mg (6–11 m. amžiaus pacientams – 40 mg) po oda kas 4 sav.	3 mg/kg infuzija į veną kas 4 sav.	30 mg po oda, pirmuosius tris kursus skiriant kas 4 sav., vėliau – kas 8 sav.	Pradinė dozė 400–600 mg, vėliau – 200–300 mg po oda kas 2 sav.	210 mg po oda kas 4 sav.
Gydymo veiksmingumo vertinimas					
Po 4 mėn., po to kas 6 mėn.					
Dažniausios nepageidaujamos reakcijos					
Reakcijos injekcijos vietoje (2–10 proc.). Anafilaksija (< 1 proc.).	Reakcijos injekcijos vietoje (2–10 proc.). Anafilaksija (< 1 proc.).	Reakcijos injekcijos vietoje (2–10 proc.). Anafilaksija (< 1 proc.).	Reakcijos injekcijos vietoje (2–10 proc.). Anafilaksija (< 1 proc.).	Reakcijos injekcijos vietoje (2–10 proc.). Anafilaksija (< 1 proc.). Laikina kraujo eozinofilija (3 proc.). Konjunktyvitas.	Reakcijos injekcijos vietoje (2–10 proc.). Anafilaksija (< 1 proc.). Faringitas, artralgija, nugaros skausmas.

Anti-IL-5 – antikūnas prieš interleukiną 5; anti-IL-5R – antikūnas prieš interleukino 5 receptorių α ; anti-IL-4R – antikūnas prieš interleukino 4 receptorių α ; IgE – imunoglobulinas E; IL – interleukinas; Fc ϵ R1 – didelio afiniteto IgE receptorius; TSLP – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas.

Anti-IL-5/5R vaistai. Šiuo metu yra patvirtinti mepolizumabas (anti-IL-5 vaistas), reslizumabas (anti-IL-5 vaistas) ir benralizumabas (anti-IL-5R vaistas, veikiantis į IL-5 receptorių). Mepolizumabas taip pat gali būti skiriamas eozinofilinei granulomatozei su poliangitu, hipereozinofiliniam sindromui ir lėtiniam rinosinuitui su nosies polipais gydyti. Galimi gero atsako į anti-IL-5/5R vaistą veiksniai:

- Didesnis eozinofilų skaičius kraujyje (stiprus prognostinis veiksnys).
- Didesnis sunkių paūmėjimų skaičius praėjusiais metais (stiprus prognostinis veiksnys).
- Astma, prasidėjusi suaugusiojo amžiuje.
- Nosies polipai.
- Palaikomas GGK vartojimas.
- Sutrikusi plaučių funkcija ($FEV_1 < 65$ proc. norminio dydžio).

Anti-IL-4R vaistai. Šiuo metu yra patvirtintas dupilumabas. Jis taip pat gali būti skiriamas vidutinio sunkumo arba sunkiam atopiniam dermatitui ir lėtiniam rinosinuitui su nosies polipais gydyti. Galimi gero atsako į dupilumąbą veiksniai:

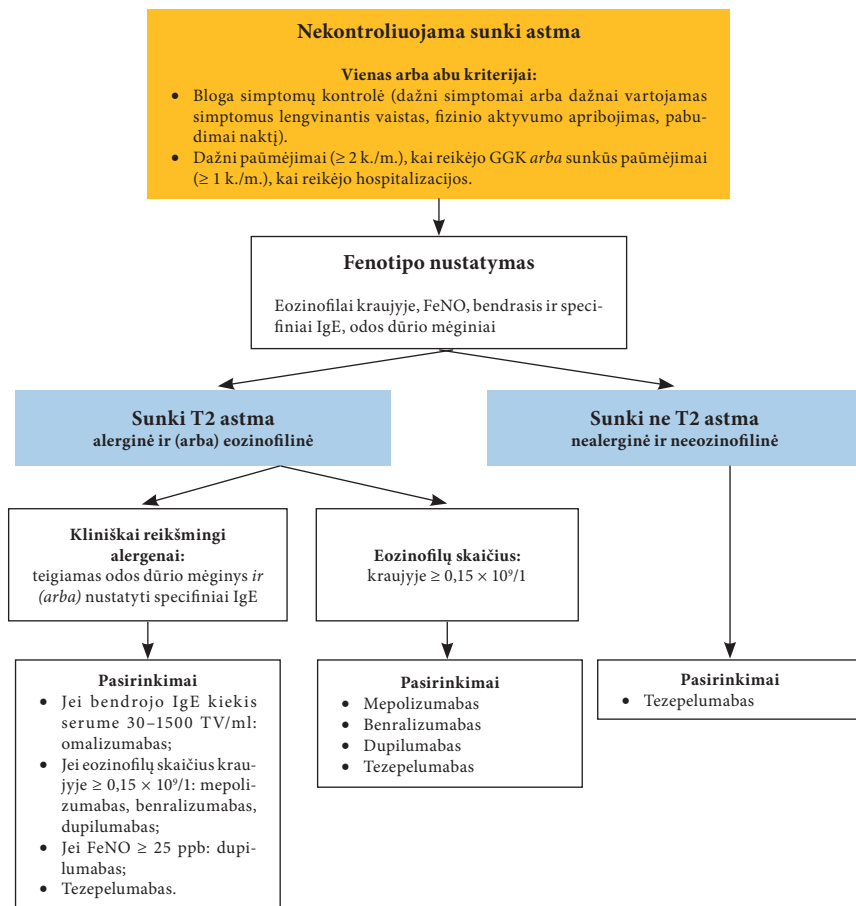
- Didesnis eozinofilų skaičius kraujyje (stiprus prognostinis veiksnys).
- Didesnis FeNO (stiprus prognostinis veiksnys).

Dupilumabas nerekomenduojamas pacientams, kurių pradinis arba ankstesnis kraujo eozinofilų skaičius kraujyje $> 1,5 \times 10^9/l$.

Anti-TSLP vaistai. Šiuo metu yra patvirtintas tezepelumabas. Tezepelumabo skyrimas gali būti svarstomas ir pacientams, kuriems nėra padidėjusių T2 uždegimo žymenų. Galimi gero atsako į tezepelumabą veiksniai:

- Didesnis eozinofilų skaičius kraujyje (stiprus prognostinis veiksnys).
- Didesnis FeNO (stiprus prognostinis veiksnys).

Biologinių vaistų skyrimo algoritmas, sunkiai astmai gydyti, pateiktas 4 paveiksle.



4 pav. Biologinių vaistų skyrimo algoritmas

GGK – geriamasis gliukokortikoidas; FeNO – iškvėpiamo azoto oksido frakcija; IgE – imunoglobulinas E.

Biologinių vaistų veiksmingumo vertinimas. Gydytojas vertina veiksmingumą po 4 mėn., vėliau – kas 6 mėn. Nors šiuo metu nėra tiksliai apibrėžtų gero atsako kriterijų, tačiau reikia įvertinti:

- Astmos simptomų kontrolę (pvz., AKT balai), paūmėjimų dažnį ir sunkumą, plaučių funkciją.

- Gretutines ligas, pasireiškiančias T2 uždegimu, pvz., nosies polipai, atopinis dermatitas.
- Gydomo intensyvumą, įskaitant GGK dozę, nepageidaujamas reakcijas.
- Paciento pasitenkinimą gydymu.

Jei buvo geras atsakas į gydymą biologiniu vaistu, kas 6 mėn. iš naujo įvertinti kiekvieno vaisto nuo astmos poreikį, tačiau visiškai nenutraukti įkvėpiamųjų vaistų. Pirmausia, apsvarstyti galimybę palaipsniui mažinti arba nutraukti GGK dėl reikšmingų nepageidaujamų reakcijų. Stebėti pacientus dėl antinksčių nepakankamumo rizikos ir teikti pacientui ir šeimos gydytojui patarimų dėl laikinos GGK dozės padidinimo būtinybės traumos, ligos arba operacijos metu. Įvertinti, ar nėra osteoporozės, ir peržiūrėti prevencinių priemonių, įskaitant bisfosfonatų skyrimą, poreikį. Apsvarstyti galimybę sumažinti IGK dozę po 3–6 mėn., tačiau visiškai nenutraukti, tęsti bent vidutinę IGK dozę. Pacientams reikia priminti, kad yra svarbu tęsti IGK. Pacientui, kurio atsakas yra geras, bandymas nutraukti biologinio vaisto vartojimą turėtų būti svarstomas ne anksčiau kaip po 12 gydymo mėnesių ir tik tuo atveju, jei astma išlieka gerai kontroliuojama. Reikia turėti omenyje, kad daugumai pacientų, bet ne visiems, nutraukus gydymą biologiniu vaistu, pablogėja simptomų kontrolė ir (arba) paūmėjimai pasikartoja.

Jei gydymo veiksmingumas nėra aiškus, pratęsti bandomąjį gydymą biologiniu vaistu iki 6–12 mėn.

Jei nebuvo atsako į gydymą biologiniu vaistu:

- Nutraukti biologinio vaisto skyrimą.
- Persvarstyti pagrindinius veiksnius, skatinančius simptomus, paūmėjimus ir blogą gyvenimo kokybę: diagnozė, diferencinė diagnozė, vaisto įkvėpimo technika, gydymo režimo laikymasis, keičiami rizikos veiksniai, dirgikliai, įskaitant rūkymą ir kitus aplinkos poveikius namuose arba darbe, gretutinės ligos, įskaitant nutukimą, nepageidaujamas vaistų reakcijas arba vaistų sąveika, socialinės, ekonominės ir psichinės sveikatos problemos.
- Apsvarstyti galimybę atlikti papildomus tyrimus (jei dar neatlikti): krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija, indukuotų skreplių tyrimas, siekiant įvertinti kvėpavimo takų uždegimo pobūdį, bronchoskopija gretutinei diagnozei nustatyti.

- Iš naujo įvertinti kitas gydymo galimybes (jei dar neatlikta), pavyzdžiui:
 - Kitas biologinis vaistas.
 - Papildoma maža azitromicino dozė.
 - Maža G GK dozė, kurią galima skirti ir kas antrą dieną.
 - Nutraukti neveiksmingą papildomą gydymą, bet visiškai nenutraukti IGK skyrimo.

Pagalbos organizavimas sergantiesiems sunkia astma. Sunkia astma sergantys pacientai paprastai turi ilgą ligos istoriją, serga gretutinėmis ligomis, vartoja dideles IGK dozes, epizodiškai arba nuolat vartoja G GK, galinčius sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas, patiria dažnus ir sunkius ligos paūmėjimus. Sunkios astmos, gretutinių ligų, komplikacijų diagnostikai reikia specializuotų kvėpavimo sistemos tyrimų (pvz., kompiuterinės tomografijos, bronchoskopijos, bronchoalveolinio lavažo, kūno ple-tizmografijos, dujų difuzijos tyrimo, polisomnografijos ir kt.). Šiems pacientams gali išsivystyti sunkūs, netgi gyvybei pavojingi astmos paūmėjimai, kurių metu būtinas intensyvus stacionarinis gydymas (taip pat ir neinvazinė arba invazinė ventilicija). Rekomenduojama, kad pacientai būtų tiriami, patvirtinant arba paneigiant sunkios astmos diagnozę, skiriamas gydymas ir vykdoma stebėseną universitetų ligoninių sunkios astmos centruose arba kituose funkciniuose padaliniuose, teikiančiuose ambulatorinę ir stacionarinę pulmonologinę ir (arba) alergologinę pagalbą. Kai yra indikacijų, kartu su pulmonologu, šiuos pacientus konsultuoja kitų sričių gydytojai arba specialistai, tokie kaip alergologas ir klinikinis imunologas, otorinolaringologas, gastroenterologas, dietologas, kardiologas, endokrinologas, psichiatras, logopedas, psichologas.

Kitos gydymo priemonės

Rizikos veiksnių šalinimas. Be medikamentinio gydymo, prireikus gali būti svarstomos kitos strategijos, padedančios pagerinti simptomų kontrolę ir (arba) sumažinti jų suintensyvėjimo, astmos paūmėjimų riziką ateityje. Nemedikamentinis astmos gydymas susijęs su gyvenimo būdo keitimu, žalingų įpročių vengimu, astmos paūmėjimų rizikos mažinimu, sveikatos stiprinimu, pvz., nerūkymas, kūno svorio mažinimas, fizinio aktyvumo didinimas, alergenų vengimas, vakcinacija nuo gripo ir pan. Rizikos veiksniai

kiekvienam sergančiajam gali būti skirtingi. Sergant alergine astma, svarbus vaidmuo tenka alergenams. Jeigu yra nustatyta arba įtariama, kokie įkvėpjamieji alergenai sukelia astmos simptomus – reikia vengti kontakto, nebūti aplinkoje, kurioje jų gausu. Kai negalima išvengti kontakto su žinomu alergenu, patariama trumpinti kontakto laiką.

ASIT – tai pasirinktinis gydymo būdas tais atvejais, kai įsijautrinimas alergenams atlieka reikšmingą vaidmenį astmos su (be) alerginiu rinokonjuntyvitu pasireiškimui. ASIT pagrįsta kliniškai reikšmingų (priežastinių) alergenų identifikavimu ir jų naudojimu, skiriant ekstraktus tolydžiai didėjančiomis dozėmis, siekiant nuslopinti priežastinio alergeno sukeltus poveikius ir skatinti imuninę toleranciją. Taikant ASIT gali būti naudojami vieno alergeno arba kelių alergenų / alergoidų preparatai.

Atsižvelgiant į alergeno skyrimo kelią, šiuo metu plačiausiai taikomi du ASIT būdai: poodinė ir poliežuvinė (lašais ir tabletimis). *Poodinė ASIT* sergantiesiems astma, kurie įsijautrinę alergenams, sumažina ligos simptomų, kontroliuojamųjų ir simptominių vaistų poreikį, mažina specifinę ir nespecifinę bronchų hiperreaktyvumą. Nepageidaujamų reakcijų dažnis, skiriant poodinę ASIT su namų dulkių erkių alergenais, siekia 0,5 proc. Sunkios nepageidaujamos reakcijos yra retos, bet galima anafilaksija. Todėl potenciali poodinės ASIT nauda, lyginant su kitais astmos gydymo būdais, turi būti vertinama, atsižvelgiant į nepageidaujamų reakcijų rizikos tikimybę. *Poliežuvinė ASIT* namų dulkių erkių alergenais leidžia sumažinti gydymui skiriamą IGK dozę, prailginti laiką iki astmos paūmėjimo. Nepageidaujamos reakcijos dažniausiai vietinės ir trumpalaikės ir gali būti stebimos burnoje (poliežuvio arba lūpos tinimas) gydymo pradžioje.

Vakcinacija. Gripas lemia didelį bendrosios populiacijos sergamumą ir mirtingumą bei gali sukelti astmos paūmėjimą. Gripo infekcijos riziką galima sumažinti kasmetine vakcinacija. Todėl pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma, rekomenduojama skiepytis nuo gripo kiekvienais metais arba bent jau tada, kai rekomenduojama skiepyti bendrąją populiaciją.

Astma sergantiems asmenims, ypač vaikams ir vyresnio amžiaus žmonėms, yra didesnė pneumokokinės ligos rizika. Nepakanka įrodymų, kad visiems astma sergantiems žmonėms būtų rekomenduojama įprastinė vakcinacija nuo pneumokokų.

Priklausomai nuo epidemiologinės situacijos, rekomenduojama skiepytis koronaviruso ligos 2019 (COVID-19) vakcina. Skiepijimas nuo COVID-19 ir gripo gali būti atliekami tą pačią dieną.

Vitaminas D. Manoma, kad mažas vitamino D kiekis serume yra susijęs su sutrikusia plaučių funkcija, dažnesniais paūmėjimais ir prastesniu atsaku į gliukokortikoidų skyrimą. Galimai pacientams, kurių pradinis 25(OH)D yra mažesnis nei 25–30 nmol/l, vitamino D skyrimas gali suretinti astmos paūmėjimų, kai reikia gydyti sisteminiais gliukokortikoidais, dažnį arba gali pagerinti simptomų kontrolę. Vis dėlto, reikia atlikti daugiau tyrimų, norint pateikti aiškias rekomendacijas dėl papildomo vitamino D skyrimo.

Nemedikamentinis gydymas. Klinikinėje praktikoje astmos paūmėjimų riziką galima sumažinti tiek optimizuojant astmos ir gretutinių ligų gydymą, tiek nustatant bei šalinant rizikos veiksnius. Nemedikamentinio astmos gydymo priemonės priklauso nuo to, ko siekiama. Jų įgyvendinimo rekomendacijos pateikiamos 8 lentelėje.

8 lentelė. Nemedikamentinio astmos gydymo priemonės ir jų įgyvendinimas

Priemonė	Rekomendacijos
Rūkymo nutraukimas	<ul style="list-style-type: none"> Kiekvieno vizito metu skatinti rūkantį pacientą mesti rūkyti, pateikti metimo rūkyti rekomendacijas. Griežtai rekomenduoti vengti pasyvaus rūkymo (nebūti prirūkytoje aplinkoje). Ištirti rūkčiusius arba rūkančius asmenis dėl LOPL, nes gali prireikti skirti papildomą gydymą.
Fizinis aktyvumas	<ul style="list-style-type: none"> Skatinti pacientą būti fiziškai aktyviam, siekiant pagerinti bendrąją sveikatos būklę. Reguliarus fizinis aktyvumas gerina širdies ir plaučių būklę, gali turėti palankų poveikį siekiant arba išlaikant astmos kontrolę. Patarti, kaip išvengti fizinio krūvio provokuojamos bronchų obstrukcijos: <ul style="list-style-type: none"> Apšilti prieš krūvį. TVBA arba mažos IGK dozės ir formoterolio derinio pavartojimas prieš krūvį.

Prieimonė	Rekomendacijos
Vaistų, galinčių pabloginti astmos eigą, nutraukimas	<ul style="list-style-type: none"> NVNU skyrimas turi būti pagrįstas. Rekomenduojama juos nutraukti, jei pablogėja astmos eiga. Aspiriną ir kitus NVNU galima skirti, jei anamnezėje nėra buvę padidėjusio jautrumo reakcijų. Rekomenduojama išsiaiškinti, kokius kitus – ne astmai gydyti – vaistus vartoja pacientas. β blokatoriai (tabletės, akių lašai) skiriami atsargiai. Jei dėl širdies ligos reikalingi selektyvūs β blokatoriai, juos galima skirti įvertinus galimą riziką.
Patalpų alergenų pašalinimas	<ul style="list-style-type: none"> Pacientams, turintiems įsijautrinimą namų dulkių erkių ir (arba) naminių gyvūnų alergenams, įrodymų apie jų vengimo klinikinę naudą astmai gydyti yra nedaug (tik vaikams). Pelėsių pašalinimas namuose palengvina astmos simptomus ir sumažina vaistų poreikį.
Aplinkos alergenų poveikio sumažinimas	<ul style="list-style-type: none"> Padidėjus žiedadulkių arba pelėsių koncentracijai ore, įsijautrinusiems asmenims rekomenduojama daugiau laiko praleisti uždaroje patalpoje. Oro kondicionavimas ir filtravimas gali sumažinti lauko alergenų poveikį.
Patalpų oro užterštumo mažinimas	<ul style="list-style-type: none"> Rekomenduojama nenaudoti oro taršą keliančių šildymo prietaisų arba viryklių, gerai vėdinti patalpas.
Oro taršos poveikio arba blogų oro sąlygų vengimas	<ul style="list-style-type: none"> Esant nepalankioms aplinkos sąlygoms (labai šaltam orui arba didelei oro taršai) gali būti naudinga būti patalpoje arba kontroliuojamoje aplinkoje, vengti įtemptos fizinės veiklos lauke. Jei įmanoma, virusinių infekcijų metu vengti didelės oro taršos aplinkos.
Žalingų profesinių veiksmų vengimas	<ul style="list-style-type: none"> Išsiaiškinti apie galimus žalingus profesinius veiksmus, ypač pasireiškus vėlyvos pradžios astmai. Nustatyti profesinius veiksmus ir juos kuo greičiau pašalinti. Rekomenduoti sergantiesiems astma nedirbti jiems žalingoje aplinkoje. Įtarus žalingą profesinės aplinkos poveikį, siųsti konsultuoti darbo medicinos gydytojui.
Mityba	<ul style="list-style-type: none"> Pacientams rekomenduojama valgyti daugiau vaisių ir daržovių.

Priemonė	Rekomendacijos
Maisto ir maisto priedų vengimas	<ul style="list-style-type: none"> Kai nėra aiškių įrodymų apie alergiją maistui arba įsijautrinimą maisto priedams (nepatvirtintus provokaciniais mėginiais), nėra rekomendacijų jų vengti. Patvirtinus alergiją maistui, maisto alergenų vengimas gali suretinti astmos paūmėjimus. Kai yra alergija maistui, pasireiškianti anafilaksija, sergančiam astma rekomenduoti turėti epinefrino autoinjektorių, nes anafilaksijos metu didėja letalaus bronchų spazmo rizika.
Kūno masės mažinimas	<ul style="list-style-type: none"> Nutukusiems asmenims, sergantiems astma, svorio mažinimo programa ir bent du kartus per savaitę atliekami aerobikos ir jėgos pratimai yra veiksmingesni simptomams kontroliuoti, nei vien svorio mažinimas.
Streso valdymas	<ul style="list-style-type: none"> Skatinti pacientus turėti planą, kaip susidoroti su emociniu stresu, jei tai pablogina astmos eigą. Stresui mažinti gali padėti atsipalaidavimo užsiėmimai ir kvėpavimo technikos. Pacientams, turintiems nerimo ir depresijos požymių, gali būti naudinga gydytojo psichiatro, psichoterapeuto konsultacija.

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

Reabilitacija. Svarbus reabilitacijos tikslas – pagerinti paciento sąlygas dalyvauti kasdienėje veikloje. Medicininė reabilitacija skiriama pacientams, sergantiems astma, kuriems yra bronchų obstrukcijos požymių, arba po ligos paūmėjimo priklausomai nuo jo sunkumo. Pacientą konsultuoja fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojas ir, nustačius indikacijų, skiria medicininę reabilitaciją. Sudaroma individuali reabilitacijos programa. Sergantiesiems astma itin svarbus fizinis treniravimas. Rekomenduojama per savaitę skirti ne mažiau 150 min. vidutinio intensyvumo aerobiniam fiziniam aktyvumui, po 30–40 min. per dieną.

Pacientų mokymas. Ilgalaikę, veiksmingą astmos priežiūrą įmanoma pasiekti reguliariai bendradarbiaujant pacientui (pagal poreikį ir jo artimiesiems) bei sveikatos priežiūros darbuotojams. Svarbu, kad pacientas geriau suprastų ligą, jos eigą, galimas komplikacijas, mokėtų atpažinti būklės blogėjimą, turėtų rašytinį planą, kaip elgtis tam tikrų situacijų metu arba žinotų, kada turi būtina kreiptis pagalbos. Taip pat siekiama,

kad sergantysis suprastų reguliarių apsilankymų pas gydytoją svarbą ir laikytųsi paskirto gydymo režimo. Todėl siekiant minėtų tikslų, svarbu:

- *Dalytis žiniomis ir mokyti pacientus.* Pirmą kartą nustačius ligą, žodiniiais, vaizdiniais, rašytiniais šaltiniais pacientą supažindinti, kokia tai liga, kokie galimi simptomai, kurie gali keistis laikui bėgant, informuoti, kad simptomų kintamumas gali keistis ne tik dienos, bet ir valandų bėgyje. Mokyti atpažinti, kas provokuoja simptomus ir kaip to išvengti arba kaip susilpninti dirgiklių poveikį. Ne mažiau svarbu paaiškinti ligos eigą, galimas komplikacijas. Tai suteikia saugumo jausmą pablogėjus sveikatai ir leidžia suprasti kaip elgtis toliau. Svarbu pabrėžti gydymo režimo laikymosi svarbą, siekiant geros astmos kontrolės.
- *Specialiai paruošta medžiaga,* tikslinės internetinės priegos su pagrindine informacija apie ligą padeda geriau įsisavinti žinias, pacientui nepamiršti, apie ką buvo kalbėta, bei veikia užtikrintumo principu, kad pacientas gaus moksliskai patvirtiną informaciją, taip paliekant mažiau vietos nepagrįstoms interpretacijoms.
- *Skatinti savikontrolę.* Daugeliu atvejų tai leidžia atpažinti būklės blogėjimą kaip įmanoma anksčiau. Sukurta įvairių priemonių stebėsenai palengvinti. Tai ir AKT, simptomų dienynas, PEF-metrija ir pan. Patogu, kad dalis priemonių turi elektronines versijas, kurias paprasta pasiekti mobiliajame telefone.
- *Reguliarus gydytojo vertinimas.* Kai kurie pacientai linkę pervertinti savo savijautą ir neįžvelgia detalesnio ištyrimo arba gydymo korekcijos poreikio. Todėl reguliarūs apsilankymai pas jį prižiūrintį gydytoją gali padėti identifikuoti problemas. Tuo pačiu pacientas gali gauti vertingų patarimų arba pats pateikti kylančius klausimus bei gauti atsakymus. Astmos gydymo galimybės plečiasi, todėl reguliarūs apsilankymai gydymo įstaigoje suteikia galimybę gauti individualiai pritaikytą, veiksmingą ir prieinamą astmos gydymą.
- *Rašytinis veiksmų planas.* Tai viena konkrečiausių priemonių, padedančių pacientui geriau suprasti, kas vyksta su jo liga, kaip jis turi elgtis, kokie ženklai kelia nerimą, o kurie nukreipia tam tikriems paciento individualiems veiksams. Rašytinis veiksmų planas suteikia galimybę jaustis saugiai, kai būklė pablogėja, bei yra patariamoji priemonė kaip elgtis įvairiose su astma susijusiose klinikinėse situacijose. Svarbu, kad plane būtų pateikiama pagrindinė informacija apie paciento plaučių funkciją, paūmėjimus, galimą alergiją, svarbesnes gretutines

patologijas, skiriamą gydymą (išskiriant reguliariai ir simptomams lengvinti vartojamus vaistus), taip pat nurodant prižiūrintį šeimos gydytoją bei gydytoją specialistą (gydytoją pulmonologą arba gydytoją alergologą ir klinikinį imunologą, pagal galimybes ir bendrosios praktikos slaugytoją), gydymo įstaigų kontaktus. Rašytinis veiksmų planas turi būti reguliariai peržiūrimas ir prireikus – koreguojamas.

- *Inhaliatoriai.* Svarbu ne tik parinkti tinkamą įkvėpiamąjį vaistą, bet skirti pakankamai laiko įvertinti, ar prietaisas, per kurį vaistas bus įkvėpiamas, yra tinkamas pacientui ir ar atliepia paciento poreikius. Todėl svarbu apmokyti pacientą įkvėpti vaistą (-us) per konkretų inhaliatorių (-ius), patikrinti, ar tinkamai įsisavino esminius prietaiso naudojimo aspektus. Tikslingai peržiūrėti inhaliavimo techniką kiekvieno apsilankymo metu ir pakartotinai apmokyti pastebėjus klaidas. Taip pat suteikti galimybę pacientui rinktis prietaisą pačiam, jei pagal paciento klinikinę situaciją gali būti skiriami keli alternatyvūs pasirinkimo variantai.
- *Organizacijos, asociacijos, draugijos, klubai.* Vykdomos įvairios sergančiuosius astma vienijančios veiklos, kurios sudaro sąlygas bendrauti tarpusavyje ta pačia liga sergantiems pacientams, dalytis žiniomis, palaikyti. Reikia informuoti pacientus apie galimybę įsitraukti į tam skirtas organizacijas ir veiklas.

Visi aukščiau aprašyti veiksmai turi būti suderinti tarpusavyje, individualizuoti ir pradami pirmojo paciento vizito metu, nuolat peržiūrimi ir prireikus koreguojami kiekvieno kito apsilankymo dėl astmos gydymo įstaigoje metu.

ASTMOS PAŪMĒJIMAS

Astmos paūmējumu vadināms ūminis užsītesušs astmos simptomu (dusulio, kosulio, spaudimo arba švilpimo krūtinėje) pablogējimas, progresuojant plaučių funkcijos sutrikimui, dėl kurio reikia keisti gydymą. Dažniausiai astmos paūmėjimą išprovokuoja virusinė kvėpavimo takų infekcija, alergenų ekspozicija, oro tarša, sezoniniai metų laikų pokyčiai (pvz., grįžimas į mokyklas arba darbovietes rudenį), nepakankamas vaistų nuo astmos vartojimas arba jų nevartojimas.

Vertinant paūmėjimą, labai svarbūs anamnezės duomenys: paūmėjimo trukmė ir priežastys, simptomų sunkumas, fizinio aktyvumo sumažėjimas, sutrikęs miegas, vartojami vaistai, ar juos vartojo taisyklingai ir reguliariai, koks buvo gydymo poveikis. Klinikinio tyrimo metu įvertinami paūmėjimo sunkumo požymiai (sąmonės būklė, kvėpavimo dažnis, temperatūra, pulso dažnis, arterinis kraujo spaudimas, kalbėjimas frazėmis arba pavieniais žodžiais, pagalbinių kvėpavimo raumenų dalyvavimas kvėpuojant). Taip pat vertintini paūmėjimą sunkinantys veiksniai (pvz., anafilaksija, plaučių uždegimas, pneumotoraksas) arba kita dusulio priežastis (širdies nepakankamumas, plaučių embolija, kvėpavimo takų svetimkūnis, viršutinių kvėpavimo takų disfunkcija). Objektyvaus tyrimo metu, jei leidžia paciento būklė, reikia įvertinti bronchų obstrukcijos sunkumą atliekant PEF–metriją arba spirometriją ir gautus tyrimo rodmenis palyginti su geriausiais asmeniniais arba norminiais dydžiais. Taip pat svarbu įvertinti galimus kvėpavimo nepakankamumo požymius. Periferinio kraujo prisotinimas deguonimi (SpO_2) matuojamas pulsoksimetru. Jis turėtų būti vertinamas prieš skiriant deguonies arba nutraukus gydymą deguonimi bent 5 min. Arterinio kraujo dujų tyrimas rekomenduotinas, jei $SpO_2 < 90$ proc. Krūtinės ląstos rentgenografija arba kompiuterinė tomografija atliktina, kai įtariama kita sergančiojo būklės pablogėjimo priežastis (pvz., plaučių uždegimas, pneumotoraksas, plaučių embolija).

Skiriant gydymą, būtina įvertinti astmos paūmėjimo sunkumą, nes sunkus paūmėjimas kelia grėsmę gyvybei. Sunkus paūmėjimas gali išsivystyti ir sergantiesiems lengva arba gerai kontroliuojama astma. Paūmėjusios astmos sunkumo objektyvūs rodikliai (PEF, pulsas, kvėpavimo dažnis, SpO_2) turi būti stebimi visą paūmėjimo gydymo laikotarpį, nes, pablogėjus jų rodmenims, gali tekti skubiai keisti gydymą. Dalis sergančiųjų astma priklauso didelės rizikos grupei, kai gali išsivystyti gyvybei pavojingas paūmėjimas (9 lentelė).

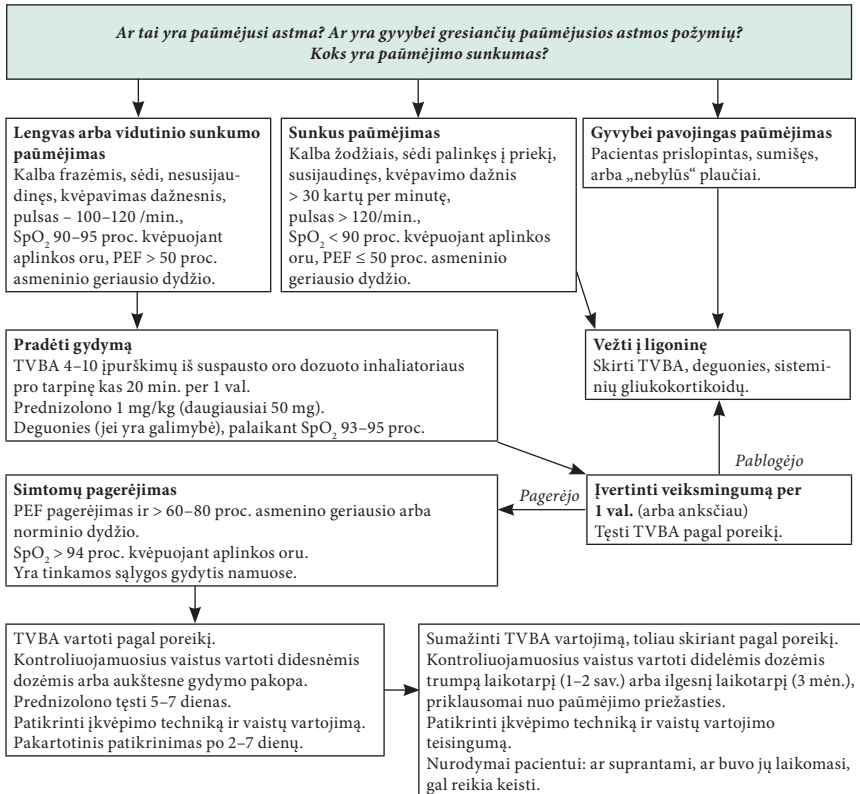
9 lentelė. Pacientai, kuriems yra didelė gyvybei pavojingo astmos paūmėjimo rizika

- Dėl sunkios paūmėjusios astmos buvo gydyti dirbtine ventiliacija.
- Per pastaruosius metus dėl paūmėjusios astmos buvo gydyti ligoninėje.
- Vartoja GGK arba dar neseniai nustojo juos vartoti.
- Nevartoja IGK.
- Dažnai vartoja TVBA (pvz., daugiau kaip vieną salbutamolio flakoną per mėnesį).
- Serga psichikos liga arba turi sunkių psichosocialinių problemų.
- Neteisingai ir (arba) nepakankamomis dozėmis vartoja vaistus nuo astmos.
- Turi alergiją maistui.
- Gretutinės ligos, tokios kaip pneumonija, cukrinis diabetas, aritmijos (nepriklausomi rizikos veiksniai, susiję su padidėjusia mirties rizika po hospitalizacijos dėl astmos paūmėjimo).

GGK – geriamasis gliukokortikoidas; IGK – įkvepiamasis gliukokortikoidas; TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistas.

Pradinis astmos paūmėjimo gydymas (5 pav.). Sergantieji dėl lengvo, kartais ir vidutinio sunkumo astmos paūmėjimo gali būti gydomi namie. Jau per pirmąją valandą pagal TVBA klinikinį poveikį vertinamas pradinio gydymo veiksmingumas ir numatoma tolesnio gydymo taktika. Paūmėjus astmai, TVBA geriausiai įkvėpti per tarpinę. Jei tokios galimybės nėra, TVBA įkvepiamas tiesiogiai iš inhaliatoriaus. Jei gydymas TVBA, vartojamu iki 2–4 įkvėpimų kas 20 min. pirmąją valandą, yra veiksmingas, tolesnis ambulatorinis gydymas priklauso nuo paūmėjimo sunkumo. Esant lengvam paūmėjimui, galima tęsti TVBA įkvėpimus po 2–4 dozes kas 3–4 val., o esant vidutinio sunkumo paūmėjimui – po 6–10 įkvėpimų kas 1–2 val. Gydymo poveikis vertinamas teigiamai, jei palengvėja simptomai ir pagerėja plaučių funkcija, o vaistų veikimas tęsiasi bent 3–4 val. Mažos IGK dozės (budezonido arba beklometazono) ir formoterolio derinys viename inhaliatoriuje gali būti vartojamas kaip pirmosios pagalbos vaistas, tačiau formoterolio paros dozė neturėtų viršyti 72 μg vartojantiems budezonido ir formoterolio derinį ir 48 μg formoterolio, vartojantiems beklometazono ir formoterolio derinį. Jei bronchus plečiamųjų vaistų poveikis nepakankamas, skiriami GGK (0,5–1 mg/kg per dieną, daugiausiai – 50 mg prednizolono) bei sprendžiama dėl tolesnio gydymo. Rekomenduojama IGK dozę padidinti 2–4 kartus (vidutiniškai 2000 μg beklometazono ekvivalento) bent 7–14 dienų. Didelės IGK dozės, skirtos per pirmąsias astmos paūmėjimo valandas, sumažina hospitalizacijų dažnį, tačiau tik pacientams,

nevirtojantiems GGK. Vartojantiems IGGK ir salmeterolio arba vilanterolio derinį viename inhaliatoriuje, paūmėjus astmai, gali būti tikslingas IGGK dozės padidinimas, pakeičiant į didesnės IGGK dozės ir salmeterolio derinį arba papildomai įkvėpiant gliukokortikoido iš kito inhaliatoriaus.



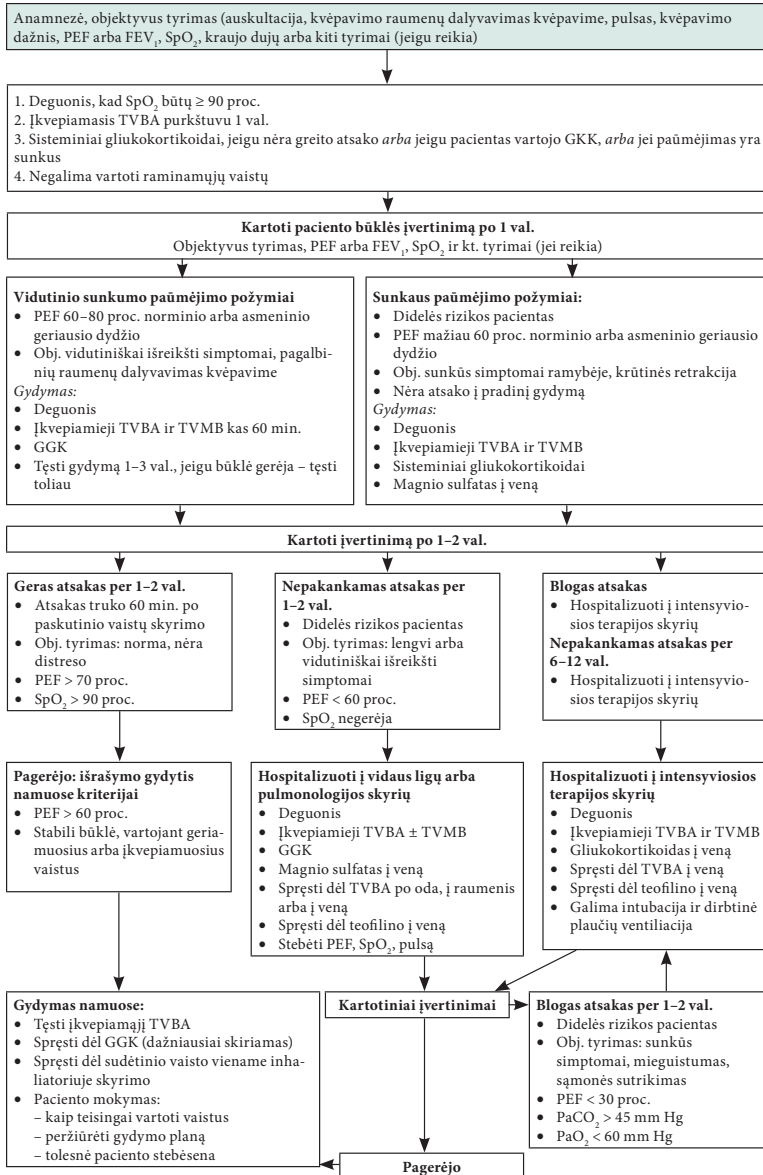
5 pav. Pradinis astmos paūmėjimo gydymo algoritmas

PEF – didžiausia iškvėpimo srovė; SpO₂ – periferinio kraujo prisotinimas deguonimi; TVBA – trumpo veikimo β₂ agonistas.

Astmos paūmėjimo gydymas lignoninėje (6 pav.). Pacientai, kuriems paūmėjimas yra sunkus arba yra gyvybei pavojingų paūmėjusios astmos požymių, gydomi stacionare arba skubiosios pagalbos skyriuje. Pagrindinis paūmėjusios astmos gydymo lignoninėje tikslas – kaip įmanoma greitesnis bronchų obstrukcijos ir hipoksemijos pašalinimas. Tam vartojami trumpo veikimo bronchus plečiantys vaistai, sisteminiai gliukokortikoidai bei deguonis. Paūmėjusios astmos pradinį gydymą (pirmąją valandą) lignoninėje sudaro pastovus TVBA skyrimas per srovinį purkštuvą, naudojant deguonį (dažniausiai reikalingas ne mažesnis nei 6 l/min. srautas), vėliau skiriant dozuotas įkvepiamojo vaisto formas, geriausiai per tarpinę. Į veną β_2 agonistų skiriama tik tada, kai pacientas negali vartoti įkvepiamųjų vaistų. TVBA ir TVMB, skiriami kartu naudojant purkštuvą, gali labiau išplėsti bronchus, kai paūmėjimas labai sunkus arba pradinis β_2 agonistų poveikis nepakankamas. Teofilino į veną rekomenduojama skirti tik kai yra nepakankamas TVBA ir TVMB bronchus plečiamasis poveikis. Per dvi pirmąsias valandas vertinamas gydymo veiksmingumas ir priimami sprendimai dėl tolesnės gydymo taktikos.

Deguonies skiriama per nosines kaniules, veido arba Venturi kaukę, kol pasiekiami SpO_2 93–95 proc. Deguonies skyrimas nutraukiamas, kai paciento būklė pagerėja ir SpO_2 tampa normalus. Intraveninio magnio sulfato (1,2–2 g vienkartinė infuzija per 20 min.) gali būti skiriama, kai pradinis gydymas neveiksmingas ir išlieka sunki bronchų obstrukcija ($FEV_1 < 25$ –30 proc. norminio dydžio). Teikiant pacientui pagalbą lignoninėje arba priėmimo skyriuje, nerekomenduojama vartoti epinefrino (adrenalino); jo poodinė arba intraraumeninė injekcija gali būti skiriama tik anafilaksijos arba angioedemos atvejais.

Paūmėjus astmai, nerekomenduojama skirti mukolitikų, fizinės terapijos priemonių, perteklinės hidratacijos, raminamųjų ir centrinę nervų sistemą slopinamųjų vaistų. Antibiotikai vartojami tik tada, kai yra neabejotinų bakterinės infekcijos požymių (pvz., karščiavimas, pūlingi skrepliai, pneumonijos požymiai). Jei nustatomas gyvybei pavojingas arba kritiškas paūmėjimas, pacientą gydyti intensyviosios terapijos arba intensyviosios pulmonologijos skyriuje, spręsti dėl indikacijų intubacijai ir mechaninei ventiliacijai. Dėl neinvazinės ventiliacijos skyrimo nėra vieningos nuomonės, dar stinga įrodymų, jog ji galėtų sumažinti mechaninės ventiliacijos poreikį. Simptomai ir objektyvūs fiziniai pokyčiai gali nepakankamai tiksliai rodyti bronchų obstrukciją, todėl paūmėjusios astmos gydymas turi būti tęsiamas tol, kol paciento plaučių funkcijos rodikliai (PEF arba FEV_1) taps normalūs arba artimi asmeniniams geriausiems dydžiams.



6 pav. Astmos paūmējimo gydymo liginėje algoritmas

FEV₁ – forsuoto iškvēpimo tūris per pirmą sekundę; GKK – geriamasis gliukokortikoidas; PaCO₂ – arterinio kraujo dalinis anglies dvideginio slėgis; PEF – didžiausia iškvēpimo srovė; SpO₂ – periferinio kraujo prisotinimas deguonimi; TVBA – trumpo veikimo β₂ agonistas; TVMA – trumpo veikimo muskarino receptorių blokatorius.

Nėra aiškių kriterijų, kada pacientą galima išrašyti iš ligoninės. Rekomenduojama, kad pacientas būtų kliniškai stabilus, vartotų TVBA ne dažniau kaip kas 4 val. ir galėtų gydymą tęsti namuose. IGK palaikomajam (reguliariam) vartojimui skirtini dar prieš išrašant pacientą iš ligoninės.

Praėjus 2–4 sav. po paūmėjimo, reikėtų pakartotinai įvertinti ligos simptomus, plaučių funkciją, patikrinti ir koreguoti paūmėjimo rizikos veiksnius, patikrinti vaistų įkvėpimo techniką ir jų vartojimą ir, prireikus, koreguoti pakopinį astmos gydymą.

Pacientas, kuriam nepaisant nuolatiniam astmos gydymui skiriamo 4 arba 5 pakopos gydymo per metus įvyksta 1–2 astmos paūmėjimai, turi būti nukreiptas ištyrimui į sunkios astmos centrą.

GRETUTINĖS LIGOS IR BŪKLĖS

Gretutinės ligos yra dažnos pacientams, sergantiems astma: jos sunkina astmos simptomus, blogina gyvenimo kokybę bei turi įtakos vaistų sąveikai. Kai kurios gretutinės ligos arba būklės yra tiesiogiai susijusios su bloga astmos kontrole. Todėl rekomenduojama jas nustatyti laiku ir aktyviai gydyti.

Nutukimas. Astma dažniau serga nutukę nei normalios kūno masės asmenys: kai kūno masės indeksas $> 30 \text{ kg/m}^2$, yra didesnė astmos išsivystymo rizika. Nutukusiems asmenims astma yra sunkiau kontroliuojama dėl gretutinių ligų, tokių kaip obstrukcinė miego apnėja, GERL, fizinio pajėgumo ir plaučių funkcijos sumažėjimo. Be to, kvėpavimo simptomai, sąlygoti nutukimo, gali imituoti astmą. Todėl nutukusiems asmenims, kurie skundžiasi dusuliu fizinio krūvio metu, astmos diagnozė turi būti patvirtinta objektyviais bronchų obstrukcijos kintamumą patvirtinančiais tyrimais.

Nutukusiems, kaip ir kitiems astma sergantiems asmenims, pagrindiniai vaistai astmos kontrolei pasiekti yra IKG. Tačiau atsakas šiems asmenims gali būti sumažėjęs. Svarbu mažinti kūno svorį ne tik fizinio aktyvumo didinimu, bet ir kitomis priemonėmis. Sumažėjus kūno masei, pagerėja astmos kontrolė, plaučių funkcija, bendra savijauta, gyvenimo kokybė, sumažėja vaistų poreikis.

Gastroezofaginis refluksas sukelia simptomus: rėmens graužimą, skausmą epigastrio arba krūtinės srityje, dažnai – sausą kosulį. GERL simptomai ir (arba) diagnozė dažniau nustatomi sergantiesiems astma nei bendrojoje populiacijoje. Kai kurie vaistai astmai gydyti (pvz., β_2 agonistai, teofilinas) sukelia apatinio stemplės rauko atsipalaidavimą. Tačiau asimptominė GERL nėra blogai kontroliuojamos astmos priežastis.

Netgi sergant astma, gastroezofaginis refluksas gali būti lėtinio sauso kosulio priežastis. Pasireiškus reflukso simptomams, rekomenduojama skirti empirinį gydymo kursą protonų pompos inhibitoriais bei prokinetikais. Kai gydymo poveikio nėra, reikia atlikti ezofagogastroduodenoskopiją ir (arba) 24 val. trukmės pH monitoravimą. Pacientams, kuriems astma blogai kontroliuojama, protonų pompos inhibitoriai turėtų būti skiriami tik pasireiškus GERL simptomams. Sergant astma ir GERL, svarbu keisti mitybos įpročius.

NVNU paūmintai kvėpavimo takų ligai, anksčiau vadintai aspirinine astma, būdinga triada: bronchų obstrukcija, padidėjęs jautrumas acetilsalicilo rūgščiai arba kitiems

NVNU bei rinosinusitas su arba be nosies polipų. Įprastai ši liga prasideda nuolatiniu nosies užburkimu, anosmija, vėliau progresuoja į lėtinį rinosinuitą su nosies polipais, kurie linkę greitai atsinaujinti po operacinio gydymo. Astma ir padidėjęs jautrumas acetilsalicilo rūgščiai arba NVNU vystosi vėliau.

Išgėrus aspirino arba NVNU, nuo kelių minučių iki kelių valandų gali pasireikšti astmos paūmėjimas, įprastai lydymas rinorėjos, nosies obstrukcijos, akių sudirginimo, veido ir kaklo odos paraudimo požymių ir kartais progresuoja iki sunkaus bronchų spazmo, ištinka šokas, netenkama sąmonės, sustoja kvėpavimas. NVNU paūmintai kvėpavimo takų ligai būdinga bloga plaučių funkcija ir sunki astmos eiga. Ši liga pasireiškia 7 proc. suaugusiųjų, sergančių astma, ir 15 proc. sergančiųjų sunkia astma.

Provokacinis mėginys (peroralinis, bronchų arba nosies) su acetilsalicilo rūgštimi yra auksinis standartas, diagnozuojant NVNU paūmintą kvėpavimo takų ligą. Informatyvių *in vitro* tyrimų nėra.

Dažniausiai astmos priepuolį sukelia nespecifiniai ir neselektyvūs ciklooksigenazės 2 inhibitoriai (pvz., acetilsalicilo rūgštis, indometacinas, pirazonolai, ibuprofenas, fenoprofenas, ketoprofenas, naproksenas, diklofenakas, piroksikamas). Terapinės paracetamolio, nimesulido, meloksikamo, koksibų dozės dažniausiai priepuolio nesukelia. Pacientams, sergantiems NVNU paūmintą kvėpavimo takų liga, būtina vengti neselektyvių NVNU. Tais atvejais, kai pacientui būtina skirti NVNU, rekomenduojama skirti specifinį ciklooksigenazės 2 inhibitorių, skausmui ir karščiavimui malšinti tinka paracetamolis. Pacientą, išgėrusį vaistą, kuris turi riziką paūminti šią ligą ir sukelti astmos priepuolį, gydytojas turi stebėti ne mažiau kaip 2 val. Jei NVNU būtina vartoti ilgą laiką, tikslinga atlikti desensibilizaciją.

Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė – tai reta alerginė plaučių liga, kuria susergama dėl įsijautrinimo *Aspergillus* grybeliams, kolonizuojantiems sergančiųjų astma, ypač sunkia, kvėpavimo takus. Patogenezeje reikšmingos ne tik pirmojo tipo (su IgE susijusios), bet ir trečiojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijos. Svarbiausi yra *Aspergillus fumigatus* rūšies grybeliai, nors galimas įsijautrinimas ir kitiems šios genties grybeliams. Net apie 25 proc. sergančiųjų astma yra įsijautrinę *Aspergillus fumigatus*: daliai jų grybelio alergenai provokuoja tik astmos paūmėjimus, o apie 2,5 proc. sergančiųjų astma suserga ABPA.

Pacientai švokščia, juos vargina produktyvus kosulys, atkosėja tąsių rusvų skreplių, kuriuose yra grybelių hifų, gali skaudėti krūtinę, karščiuoti, gali kristi svoris. Radiologinio tyrimo metu gali būti matomi trumpalaikiai plaučių infiltratai be atsako į gydymą antibiotikais, bet su atsaku į sisteminius gliukokortikoidus, būdingos centrinės (proksimalinės) bronhektazės. Tiriant plaučių funkciją dažnai būna ne tik obstrukcija, bet ir restrikcija dėl plaučių parenchimos infiltracijos, fibrozės.

Diagnostika yra sudėtinga ir iki galo nestandartizuota. ABPA diagnozuojama esant trimis privalomiems kriterijams: diagnozuota astma, nustatytas padidėjęs bendrojo IgE kiekis kraujyje ir patvirtintas I tipo padidėjęs jautrumas *Aspergillus* alergenams (atliekant odos dūrio mėginius arba aptikus padidėjusį sIgE kiekį kraujyje) bei esant bent dviem kriterijams iš trijų: eozinofilų skaičius kraujyje $> 0,5 \times 10^9/L$ (nenaudojant sisteminių gliukokortikoidų, gali būti anamnestiniai medicininiai duomenys), aptikti precipitinai arba specifiniai IgG antikūnai prieš *Aspergillus*, matomi specifiniai radiologiniai plaučių pažeidimo požymiai. Molekulinė (komponentinė) alergologija leidžia patikslinti ABPA diagnostiką: tiriami sIgE prieš Asp f1, Asp f2, Asp f3, Asp f4, Asp f6.

Gydymo tikslas – kontroliuoti simptomus, perspėti paūmėjimus, taip išvengiant bronhektazių ir plaučių fibrozės vystymosi. Pacientai turi vengti lankytis tose vietose, kur gausu *Aspergillus* grybelio sporų. Pirmaeilis gydymas – sisteminiai gliukokortikoidai (imuniniam reaktyvumui ir uždegimui slopinti), gydymo trukmė 6–12 mėn. Priešgrybeliniai vaistai skiriami grybelių alergenų apkrovai bronchuose mažinti, kai kartojasi dažni ABPA paūmėjimai arba reikalingas ilgalaikis gydymas sisteminiais gliukokortikoidais. Jais gydoma (kartu su sisteminiais gliukokortikoidams arba be jų), norint išvengti ligos atkryčių: skiriamas itrakonazolis mažiausiai 4 mėn., jo netoleruojant – vorikonazolis. Kai ABPA diagnozė nepatvirtinta, yra tik įsijautrinimas *Aspergillus* grybeliams, priešgrybeliniai vaistai neskiriami. Gydymas anti-IgE vaistu omalizumabu gali sumažinti ABPA paūmėjimų dažnį ir GGK vartojimą, pagerina plaučių funkciją ir astmos kontrolę.

Nerimas ir depresija gali sustiprinti astmos simptomus, lemti paūmėjimus, padidinti simptomus lengvinančių vaistų poreikį, pabloginti gyvenimo kokybę, o kai kuriais atvejais netgi imituoti astmą. Taip pat astma gali būti predikciniu veiksmu atsirasti depresijai, nerimui, baimei bei kitiems psichinės sveikatos sutrikimams. Įvairaus spektro emocijos (baimė, stresas, pyktis ir pan.) gali sukelti hiperventiliaciją, sukelti bronchų

obstrukciją. Simptomų suintensyvėjimą gali lemti ir nepakankamas gydymo režimo laikymasis dėl patiriamos įtampos.

Specializuotų priemonių, atskirti astmos simptomus nuo sukeltų arba sustiprintų depresijos ir baimės, nėra. Manoma, kad kognityvinė elgesio terapija, psichoedukacija, kvėpavimo pratimai, atsipalaidavimą skatinanti veikla ir biologinio grįžtamojo ryšio terapija gali palengvinti depresijos, baimės nulemtus astmos arba į astmą panašius simptomus. Pacientai skatinami apsibrėžti tikslus, kuriuos kiekvienas nusistato individualiai, siekiant valdyti patiriamą emocinį stresą (ypač tais atvejais, kai simptomai lemia astmos simptomų suintensyvėjimą). Jei šie metodai neveiksmingi, tikslingas psichinės sveikatos specialistų įvertinimas. Gali reikėti psichiatrinio sutrikimo arba ligos medikamentinio gydymo.

Alergija maistui. Pacientui, sergančiam astma ir turinčiam alergiją maistui, pavojingiausios IgE sukeltos (I tipo padidėjusio jautrumo) reakcijos, pasireiškiančios nuo kelių minučių iki 1 val. po kontakto su alergenu. Įsijautrinimas (IgE susiformavimas) ir alergija maistui dažnai būna dar prieš astmos išsivystymą. Alergija maistui nebūna astmos priežastis, tačiau maisto alergenai, kuriems įsijautrinta, gali sukelti astmos priepuolius arba greito tipo alerginės reakcijas – anafilaksiją. Alergija maistui gali sukelti sunkius kvėpavimo takų simptomus (bronchų spazmą) be odos simptomų (tada anafilaksiją sunkiau diagnozuoti) ir baigtis letaliai. Svarbu, kad astma nebūtinai turi būti alerginė – ir nealergine astma sergantis pacientas gali turėti alergiją maistui.

Alerginė astma gali pasireikšti kartu su sezoniniu alerginiu rinitu, kurį sukelia medžių arba žolių žiedadulkės, o pastarosios taip pat gali būti alergijos maistui priežastimi – sukelti burnos alergijos sindromą. Dažniausiai jo simptomai apsiriboja tik pojūčiais arba simptomais burnoje, tačiau, kofaktoriai (virusinė infekcija, fizinis krūvis arba vartojami NVNU) ir nekontroliuojama astma gali išprovokuoti bronchų spazmą.

Maisto alergenai sergantiesiems astma yra tokie patys, kaip ja nesergant. Dažniausiai alergiją maistui sukelia pienas, kiaušiniai, žemės arba medžių riešutai, kviečiai, soja, žuvis, sezamas, jūros gėrybės. Alergiški maistui astma sergantys pacientai gali pradėti dusti suvalgę šių produktų arba net įkvėpę lakiųjų medžiagų, esančių garuose (pvz., verdamos arba kepanos žuvies, vėžiagyvių, pieno). Astmos priepuolį gali išprovokuoti ir maisto priedai – ne tik konservantai (dažniausiai sulfitai E215-228), bet ir emulsikliai (pvz., E322 lecitinai), dažikliai (pvz., E102 tartrazinas, E132 indigokarminas), tirštikliai

(E416 karaja sakai, E440 pektinas, E425 konjac derva). Kai kurie šių maisto priedų aprašyti kaip profesinės astmos priežastis, bet dažniausiai jie išprovokuoja ūminius astmos simptomus jau astma sergantiems pacientams ir reakcijos intensyvumas neretai priklauso nuo suvartoto produkto kiekio, skirtingai nei esant IgE sukeliamai alerginei reakcijai. Pasireiškus NVNU paūmintai kvėpavimo takų ligai, dideli salicilatų kiekiai maiste (pvz., kavoje, avietėse, pomidoruose, džiovintuose prieskoniuose) gali sukelti astmos simptomus.

Alergija maistui diagnozuojama atliekant odos dūrio mėginius, nustatant sIgE prieš maisto alergenų ir jų komponentus, o kai kuriais atvejais atliekant įvairių modifikacijų (atvirus, aklius, placebo kontroliuojamus) provokacinius mėginius su konkrečiais produktais.

Maisto sukelta anafilaksinė reakcija astma sergantiems pacientams dažnai pasireiškia kaip gyvybei pavojingas bronchospazmas. Taigi labai svarbu gerai kontroliuoti astmą pacientui, kuris serga ir maisto alergija. Pacientai, sergantys astma ir alergija maistui, visada su savimi privalo turėti adrenalino automatinį švirkštinį ir mokėti juos teisingai naudoti.

Rinitas, sinusitas, nosies polipai. Klasikiniai alerginio rinito simptomai – nosies niežėjimas, čiaudulys, sloga ir nosies užburkimas. Taip pat dažnai pasireiškia akių simptomai (alerginis rinokonjunktyvitas) – pacientai neretai skundžiasi akių niežuliu, paraudimu bei ašarojimu. Sergančius alerginiu rinitu taip pat gali varginti gomurio niežulys, užnosinis sekreto tekėjimas ir kosulys. Alerginio rinito simptomai gali pabloginti miego kokybę, sumažinti darbingumą, sukelti dirglumą ir nuolatinį nuovargį, dėl to sumažėja našumas mokykloje bei darbe, ypač žiedadulkių sezono piko metu. Iki 85 proc. sergančiųjų alergine astma pasireiškia ir nosies simptomai. Alerginis rinitas yra astmos rizikos veiksnys, o nekontroliuojamas vidutinio sunkumo arba sunkus alerginis rinitas lemia blogesnę astmos kontrolę. Todėl pacientai, ypač sergantieji sunkia astma, turi būti ištirti ir dėl viršutinių kvėpavimo takų ligų.

Lėtinis rinosinusitas – ilgiau negu 12 sav. trunkantis nosies ir prienosinių ančių (sinusų) gleivinės uždegimas. Diagnozei nustatyti reikalingi bent du iš keturių pagrindinių požymių: nosies užburkimas (sunku kvėpuoti pro nosį), išskyros iš nosies arba į nosiaryklę, spaudimas ir skausmas veido (akiduobių, kaktos, skruostų) srityje ir susilpnėjusi uoslė arba visiškai jos netekimas. Apžiūrint nosies landas, stebimas pūlingas sekretas, paburkusi gleivinė ir (arba) polipai.

Rekomenduojama alerginį rinitą ir lėtinį rinosinusitą gydyti į nosį purškiamaisiais gliukokortikoidais. Lėtinis rinosinusitas su polipais susijęs su sunkesne astmos eiga. Todėl, sergant sunkia astma ir nosies polipais, reikėtų spręsti dėl omalizumabo, mepolizumabo arba dupilumabo skyrimo. Toks gydymas sumažina astmos paūmėjimų skaičių, taip palengvina nosies simptomus ir sumažina polipų dydį.

Fizinis aktyvumas. Daliai asmenų, sergančių astma, fizinis krūvis yra bronchų obstrukciją provokuojamasis veiksnys. Fizinio krūvio sukeliama bronchų obstrukcija dažniausiai pasireiškia per 5–10 min. po intensyvesnio fizinio aktyvumo, esant ilgesnės trukmės fiziniam aktyvumui ir krūvio metu. Sergantieji pajunta astmai būdingus simptomus, kartais stiprų kosulį, kuris per 30–45 min. praeina savaime. Bėgimas, taip pat šaltas ir sausas oras labiau provokuoja bronchų obstrukciją nei plaukimas arba drėgnas karštas oras. Tačiau dusulį arba švokštimą fizinio krūvio metu gali sukelti ne tik astma, bet nutukimas, širdies ligos, bloga asmens fizinio pajėgumo būklė. Kai kuriems asmenims fizinis krūvis gali būti vienintelis astmą provokuojamasis veiksnys. Kai kyla abejonių dėl diagnozės, rekomenduojama atlikti fizinio krūvio provokacinį mėginį. Dažniausiai krūvio sukeliama bronchų obstrukcija rodo nepakankamą astmos kontrolę, kai adekvatus gydymas sumažina kvėpavimo simptomus, susijusius su fiziniu aktyvumu.

Astma sergantiems pacientams, kuriems, nepaisant geros astmos kontrolės, fizinis krūvis sukelia bronchų obstrukciją, prieš krūvį rekomenduojama pavartoti TVBA arba formoterolio ir IGK derinį. Apšilimas prieš planuojamą fizinį krūvį ir paciento fizinės būklės gerinimas lengvina krūvio provokuojamos bronchų obstrukcijos pasireiškimą. Krūvio sukeltos bronchų obstrukcijos lengva išvengti arba ją šalinti, todėl nėra jokio pagrindo riboti sergančiojo astma fizinį aktyvumą. Atvirkščiai, pacientas turėtų nevengti fizinio aktyvumo, o fiziniai pratimai turi būti viena iš astmos kompleksinio gydymo dalių.

Perimenstruacinė astma. Apie 20 proc. pacienčių astma pablogėja premenstruaciniu laikotarpiu. Perimenstruacine astma dažniau serga vyresnio amžiaus, didesnės kūno masės, sunkia astma sergančios moterys. Taip pat sergančiosioms perimenstruacine astma būdinga ilga ligos trukmė, didesnė NVNU paūmintos kvėpavimo takų ligos tikimybė. Šioms moterims dažniau nustatoma dismenorėja, premenstruacinis sindromas, trumpas menstruacijų ciklas ir ilgas kraujavimas jų metu.

Hormonų pokyčių ir sisteminio uždegimo vaidmuo, sergant perimenstruacine astma, nėra aiškus. Greta įprastinio astmos gydymo galima skirti geriamuosius kontraceptikus, LTRA.

Nėštumas yra rizikos veiksnys astmai paūmėti arba tapti sunkiau kontroliuojama. Pastebėta, kad apie trečdaliui nėščiųjų liga tampa prasčiau kontroliuojama, trečdaliui nepasikeičia ir trečdaliui netgi pagerėja. Paūmėjimai nėštumo metu yra dažni, ypač antrąjį nėštumo trimestrą. Taip pat nėščios moterys yra ypač jautrios virusinėms kvėpavimo takų infekcijoms. Todėl nėščiosios arba planuojančios nėštumą moterys turi būti supažindinamos su galimais simptomų pasireiškimo pokyčiais. Tikslinga aptarti ligos gydymo taktiką, kaip elgtis suintensyvėjus ligos simptomams, vykdyti nėščiųjų, sergančių astma, mokymą apie astmos valdymą nėštumo metu.

Paūmėjimai, nepakankama astmos kontrolė nėštumo metu gali būti sąlygota įvairių priežasčių, pavyzdžiui, dėl aukštos diafragmos padėties, padidėjančio kūno svorio arba hormoninių pokyčių, tam tikrais atvejais dėl vaistų astmai gydyti nutraukimo arba jų dozės sumažinimo. Taip nutinka dėl pernelyg didelio nėščiųjų noro saugoti savo vaisių, siekiant vartojamais vaistais jam nepakenkti. Vis tik IGK nutraukimas nėštumo metu yra reikšmingas paūmėjimų rizikos veiksnys. Paūmėjimai ir bloga simptomų kontrolė yra susiję su blogesnėmis pasekmėmis tiek kūdikiui (pvz., priešlaikinis gimdymas, mažas gimimo svoris, padidėjęs perinatalinis mirtingumas), tiek motinai (pvz., preeklampsija). Jei astma gerai kontroliuojama visą nėštumo laikotarpį, nepageidaujamų motinos arba vaisiaus komplikacijų rizika yra nedidelė arba jos nėra. Motinos deguonies stygius, dėl nepakankamo astmos gydymo arba pasireiškus ligos paūmėjimui, vaisiui yra pavojingesnis, nei astmai gydyti skirtų vaistų vartojimas. IGK rekomenduojama nenutraukti nei ruošiantis nėstumui, nei nėštumo metu. Įrodyta, kad IGK, β_2 agonistų, montelukasto arba teofilino, taip pat anti-IgE vaisto vartojimas nėra susijęs su padidėjusiu vaisiaus anomalijų dažniu. Nėra duomenų ir apie kitų biologinių vaistų sunkiai astmai gydyti keliamą riziką vaisiui. Dėl riboto kiekio duomenų apie sunkios astmos gydymą biologiniais vaistais nėštumo metu, turi būti išlaikomas naudos ir rizikos santykis tarp galimų nepageidaujamų reakcijų ir rizikos moteriai, vaisiui, jei liga būtų gydoma neoptimaliai.

Gimdymo metu įprastų kontroliuojamųjų vaistų vartojimas nenutraukiamas. Astmos paūmėjimai gimdymo metu nėra dažni, tačiau hiperventiliacija gali sukelti bronchų obstrukciją, todėl pagal poreikį skiriami simptomus lengvinantys vaistai,

prireikus – deguonis, sisteminiai gliukokortikoidai. Nėščiosios, kurioms nėštumo metu reikėjo nuolat vartoti GGK, gimdymo metu dėl galimo antinksčių funkcijos slopinimo turi būti gydomos hidrokortizonu. Būtina užtikrinti pakankamą nėščiosios hidrataciją ir adekvatų gimdymo skausmo slopinimą, siekiant sumažinti bronchų spazmo išsivystymą. Narkotiniai analgetikai, dėl jų gebėjimo atpalaiduoti histaminą iš putliųjų ląstelių, nerekomenduotini skausmui malšinti. Jei būtinas skausmo malšinimas, fentanilis yra pirmojo pasirinkimo vaistas. Siekiant išvengti vaisiaus hipoksijos, svarbu laikytis gydymo režimo, savalaikiai pradėti gydyti ligos paūmėjimą, tiek skiriant papildomai TVBA, taip pat prireikus deguonį ir sisteminius gliukokortikoidus.

Astma sergančias nėščiąsias rekomenduojama reguliariai stebėti (optimalu būklę vertinti kas mėnesį, prireikus ir dažniau). Jei astma nėra nustatyta, o įtariama būtent nėštumo metu, diagnozės nustatymas, atliekant bronchų provokacinį mėginį su metacholinu, turėtų būti atidėtas po gimdymo. Kartais tenka atskirti, ar juntami kvėpavimo simptomai yra dėl astmos, ar kitų, galbūt ir grėsmingų priežasčių, pvz., plaučių embolijos, anemijos, todėl geriau, kad astma sergančios nėščiosios priežiūra rūpintųsi tokią patirtį turintys gydytojai specialistai.

Vyresnio amžiaus pacientai. Senstant plaučių funkcija blogėja. Tai lemia keletas veiksnių: amžiniai krūtinės ląstos pakitimai (osteoporozės sąlygoti stuburo slankstelių aukščio pokyčiai arba kifoze, šonkaulių kalcifikacija) dėl kurių įkvėpimo metu krūtinės ląsta praranda gebėjimą plėstis, kvėpavimo raumenų silpnumas, plaučių elastingumo sumažėjimas bei kvėpavimo takų remodeliacija. Vyresnio amžiaus žmonėms astma dažnai nediagnozuojama. Dusulys, švokštimas, kosulys, pasunkėjantys fizinio krūvio arba nakties metu, būdingi ir širdies kraujagyslių ligoms, kurios yra dažnos šios amžiaus grupės pacientams. Vyresnio amžiaus pacientai dėl sumažėjusio bronchų obstrukcijos pojūčio gali neišsakyti astmai būdingų simptomų, o dusulį priskirti normaliam senėjimo procesui, prastai fizinei būklei arba kitai ligai. Jei vyresnio amžiaus pacientas yra rūkorius arba ilgai buvo veikiamas žalingų aplinkos veiksnių, galima LOPL.

Gydant vyresnio amžiaus pacientus, sergančius astma, siekiama tų pačių tikslų – astmos kontrolės ir paūmėjimų prevencijos, tačiau būtina įvertinti ir gretutines ligas, joms gydyti vartojamus vaistus bei paciento gebėjimą pačiam savimi pasirūpinti. Nepageidaujamas β_2 agonistų (kardiotoksiškumas) bei gliukokortikoidų poveikis (pvz., kraujosruvos odoje, osteoporozė, katarakta) vyresnio amžiaus žmonėms dažnesnis,

palyginti su jaunesniais pacientais. Vyresnio amžiaus pacientams taip pat būdingas mažesnis teofilino klirensas, lemiantis didesnes šio vaisto koncentracijas kraujyje ir didesnę vaisto toksiškumo tikimybę. Tam, kad būtų išvengta vaistų tarpusavio sąveikos, būtina detaliai išsiaiškinti visus vyresnio amžiaus pacientų vartojamus medikamentus (taip pat ir akių lašus) gretutinėms ligoms gydyti. Parenkant inhaliatorių vyresnio amžiaus astma sergantiems pacientams reikia atsižvelgti į paciento fizinį pajėgumą, regėjimą bei įkvėpimo srovę. Artritas vyresnio amžiaus žmonėms taip pat gali sumažinti fizinį pajėgumą bei gerokai sunkinti taisyklingą inhaliatorių naudojimą. Įkvėpimo technika vyresnio amžiaus pacientams turi būti tikrinama kiekvieno vizito metu. Jei pacientas nesugeba koordinuoti inhaliatoriaus paspaudimo ir įkvėpimo, rekomenduojama vaistus įkvėpti per tarpinę. Vyresnio amžiaus pacientai paprastai vartoja daug medikamentų gretutinėms ligoms gydyti, todėl, siekiant tinkamo vaistų vartojimo, reikia skirti kuo mažiau atskirų ir skirtingo tipo inhaliatorių. Neretai vyresnio amžiaus pacientams padeda aiškus, trumpas, didelėmis spausdintinėmis raidėmis surašytas astmos ir jos paūmėjimo gydymo planas. Pacientams, kurie turi atminties arba kognityvinių sutrikimų, gali prireikti kito asmens pagalbos, įkvepiant astmos gydymui paskirtus vaistus.

Chirurginės intervencijos. Operacijos metu arba po jos astma sergantiems pacientams padidėja plautinių komplikacijų (ūminio bronchospazmo, hipoksemijos, hiperkapnijos, neveiksmingo kosulio, atelektazės, respiracinės infekcijos, alerginės reakcijos į lateksą arba vaistus) pavojus. Nors nėra patikimų duomenų, kad tarp sergančiųjų astma būtų padidėjusi operacinių ir pooperacinių komplikacijų rizika, tačiau sumažėjęs FEV₁, padidėjęs bronchų reaktyvumas ir hipersekrecija yra veiksniai, predisponuojantys plautines komplikacijas. Šios komplikacijos priklauso nuo astmos sunkumo, chirurginės intervencijos vietos (krūtinės ląstos ir viršutinio pilvo aukšto operacijos kelia didžiausią riziką) ir anestezijos tipo (endotrachėjinis intubacinis tipas labiausiai rizikingas).

Prieš planines operacijas turi būti pasiekta gera astmos kontrolė, ypač pacientams, kurių astma sunkesnė, dažni paūmėjimai arba stebima stabili bronchų obstrukcija. Jei, nepaisant optimalaus astmos gydymo, FEV₁ nesiekia 80 proc. asmeninio geriausio arba norminio dydžio, skirtinas trumpas GGK kursas. Jei pastaruosius 6 mėn. prieš operaciją pacientas daugiau nei 2 sav. arba nuolat vartojo GGK, operaciniu laikotarpiu kas 8 val. papildomai į veną skirti 100 mg hidrokortizono arba ekvivalentiškos prednizolono dozės. Po operacijos per 24 val. šis papildomas gydymas, palaipsniui mažinant dozę,

nutraukiamas. Ilgesnis gliukokortikoidų vartojimas gali sulėtinti pooperacinės žaizdos gijimą. Po operacijos pacientas turėtų toliau tęsti savo įprastą astmos gydymą. Jei reikalinga skubi operacija, o astmos kontrolė nepasiekta, rekomenduojama apsvarstyti intervencijos naudos ir rizikos santykį.

Širdies ir kraujagyslių ligos. Astma siejama su padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų, tokių kaip miokardo infarktas, prieširdžių virpėjimas, širdies nepakankamumas, išsivystymo bei mirštamumo nuo jų rizika. Pastebėta, kad ši rizika didesnė astma sergančioms moterims, lyginant su vyrais.

Tiek astmai gydyti skiriami vaistai gali pasunkinti širdies ir kraujagyslių ligų simptomus, tiek širdies ir kraujagyslių ligoms gydyti skiriami vaistai gali pasunkinti astmos simptomus. Tačiau nepakankamas astmos arba širdies ir kraujagyslių ligų gydymas pablogina sergančiojo būklę, astmos kontrolę, gali būti paūmėjimų priežastimi. Sergant astma bei širdies ir kraujagyslių liga, dažniausiai kyla problemų dėl priešingai veikiančių vaistų skyrimo. Pavyzdžiui, sergant širdies ir kraujagyslių ligomis viena iš skiriamų vaistų klasių yra β_2 adrenoreceptorių blokatoriai (pvz., karvedilolis, propranololis). Šių vaistų skyrimas siejamas su galimybe atsirasti arba paryškėti bronchų spazmui, todėl gali suintensyvėti astmos simptomai. Nors išlieka rekomendacijos, kai įmanoma neskirti β_2 adrenoblokatorių sergant astma, vis tik atsiradus naujos kartos, selektyviai veikiančiams β_2 adrenoblokatoriams (pvz., atenololis, betaksololis, bisoprololis, metoprololis, nebivololis), jų nepageidaujamas poveikis, sąlygojantis astma sergančiojo būklės pablogėjimą, pakankamai retas. Todėl, jei jų skyrimo nauda nusveria galimą žalą, vaistai gali būti skiriami.

Astmai gydyti skiriami β_2 adrenoreceptorių agonistai (pvz., salbutamolis, fenoterolis, formoterolis, salmeterolis, indakaterolis, vilanterolas) gali turėti nepageidaujamų reakcijų širdžiai. Pacientai gali skųstis dažna širdies veikla, gali pasunkėti esamos širdies ir kraujagyslių sistemos ligos eiga. Retai, bet dėl minėtų nepageidaujamų reakcijų, reikia nutraukti β_2 adrenoreceptorių agonistų skyrimą arba sumažinti dozę. Kiekvienas pacientas vertinamas individualiai. Kartais sprendimas dėl gydymo taktikos gali būti priimamas kartu dalyvaujant ir gydytojui kardiologui.

COVID-19. Kvėpavimo takų virusai yra pagrindiniai astmos paūmėjimo veiksniai. Susidūrus su COVID-19 pandemija dėl sunkaus ūminio kvėpavimo sindromo koronaviruso 2 (SARS CoV-2) infekcijos, kilo prielaidų, kad astma sergantiems pacientams gali

padidėti SARS-CoV-2 infekcijos rizika ir ligos sunkumas. Tačiau neįrodyta, kad astma būtų nepriklausomas rizikos veiksnys didesnei SARS-CoV-2 infekcijos rizikai, sunkesnei COVID-19 eigai arba dėl to pasunkėtų astmos eiga. Tarp hospitalizuotų pacientų su sunkia pneumonija dėl SARS-CoV-2 infekcijos astma nebuvo dažnesnė gretutinė liga, taip pat nepadidėjo SARS-CoV-2 sukeltų astmos paūmėjimų skaičius. Daugėja įrodymų, kad astmos fenotipai ir gretutinės ligos yra svarbūs veiksniai, vertinant SARS-CoV-2 infekcijos riziką ir ligos sunkumą. Nustatyta, kad T2 uždegimas gali sumažinti SARS-CoV-2 infekcijos riziką ir ligos sunkumą, priešingai nei pacientams, sergantiems ne T2 astma, kai ši rizika padidėja. Astma sergantiems pacientams ir susirgusiems SARS-CoV-2 infekcija IGK vartojimas yra saugus, nepaisant pradinių prielaidų dėl galimo jų vietinio imunosupresinio poveikio, kas galėtų skatinti viruso replikaciją, uždelsti viruso šalinimą ir padidinti antrinių infekcijų riziką. Be to, yra prielaidų, kad IGK gali suteikti tam tikro laipsnio apsaugą nuo SARS-CoV-2 infekcijos ir sunkios ligos išsivystymo, nes sumažina angiotenziną konvertuojančio fermento 2 ir transmembrinės proteazės serino raišką plaučiuose. Priešingai, nuolatinis arba pakartotinis sisteminių gliukokortikoidų vartojimas iki susergant COVID-19 yra pagrindinis nepalankių baigčių ir išgyvenamumo rizikos veiksnys. Sunkios astmos gydymas biologiniais vaistais nepadidina rizikos užsikrėsti SARS-CoV-2 ir nepasunkina COVID-19 eigos. Todėl svarbu optimizuoti astma sergančių pacientų gydymą, siekiant geros ligos kontrolės ir išvengti perteklinio sisteminių gliukokortikoidų vartojimo.

INDIKACIJOS PULMONOLOGO ARBA ALERGOLOGO IR KLINIKINIO IMUNOLOGO KONSULTACIJAI

Didžioji dalis pacientų, specialistui patvirtinus astmos diagnozę ir gydymo režimą, toliau gali būti kontroliuojami ir gydomi šeimos gydytojo. Tačiau tam tikrose situacijose paciento būklė arba sudėtingesnių tyrimų poreikis reikalauja specialiųjų žinių arba įgūdžių, tad žemiau pateikiamos indikacijos specialisto konsultacijai (10 lentelė).

10 lentelė. Indikacijos gydytojo pulmonologo arba alergologo ir klinikinio imunologo konsultacijai

Astmos diagnostika
<ul style="list-style-type: none">• Įtariant astmą (taip pat sunkią arba sunkiai gydomą astmą) diagnozės patvirtinimui.
Astmos gydymas
<ul style="list-style-type: none">• Pradinio astmos gydymo veiksmingumui vertinti – praėjus 1–3 mėn. nuo gydymo pradžios.• Gydant didele IGK doze – kas 6 mėn.• Gydymo 4 arba 5 pakopos režimu poreikis (taip pat ir biologinių vaistų skyrimo).• Paciento simptomai išlieka nekontroliuojami arba astma nuolat paūmėja, pacientas dažnai kreipiasi skubios medicininės pagalbos, buvo stacionarizuotas dėl astmos paūmėjimo, yra bloga plaučių funkcija, nepaisant teisingos vaistų įkvėpimo technikos ir gydymo režimo laikymosi.
Su astma susijusios mirties rizikos veiksniai
<ul style="list-style-type: none">• Anksčiau įvykęs sunkus astmos priepuolis, dėl kurio pacientas buvo stacionarizuotas į intensyviosios terapijos skyrių arba skirta mechaninė ventilacija.• Įtariama arba patvirtinta anafilaksija arba alergija maistui.
Didelė vaistų nepageidaujamų reakcijų rizika
<ul style="list-style-type: none">• Ilgalaikio GGK vartojimo poreikis.• Dažni GGK kursai (≥ 2 kartų per metus).

GGK – geriamasis gliukokortikoidas; IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas.

LITERATŪRA

1. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75: 1023-1042.
2. Andújar-Espinosa R, Salinero-González L, Illán-Gómez F, et al. Effect of vitamin D supplementation on asthma control in patients with vitamin D deficiency: the ACVID randomised clinical trial. *Thorax*. 2021; 76: 126-133.
3. Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147: 1261-1268.e5.
4. Bateman ED, O'Byrne PM, FitzGerald JM, et al. Positioning as-needed budesonide-formoterol for mild asthma: effect of prestudy treatment in pooled analysis of SYGMA 1 and 2. *Ann Am Thorac Soc*. 2021; 18: 2007-2017.
5. Biekšienė K, Malakauskas K, Danila E, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. *Pulmonologija ir alergologija*. 2017; 1: 8-16.
6. Bose S, Bime C, Henderson RJ, et al. Biomarkers of type 2 airway inflammation as predictors of loss of asthma control during step-down therapy for well-controlled disease: the Long-Acting Beta-Agonist Step-Down Study (LASST). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8: 3474-3481.
7. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med*. 2022; 386: 157-171.
8. Carr TF, Fajt ML, Kraft M, et al. Treating asthma in the time of COVID. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151: 809-817.
9. Casale TB, Aalbers R, Bleecker ER, et al. Tiotropium Respimat(R) add-on therapy to inhaled corticosteroids in patients with symptomatic asthma improves clinical outcomes regardless of baseline characteristics. *Respir Med*. 2019; 158: 97-109.
10. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2486-2496.
11. Caulfield JI. Anxiety, depression, and asthma: new perspectives and approaches for psychoneuroimmunology research. *Brain Behav Immun Health*. 2021; 18: 100360.
12. 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: 343-373.
13. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017; 49.
14. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2017; 377: 936-946.
15. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC); Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, et al. 2020 Focused updates to the asthma management guidelines: a report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146: 1217-1270.
16. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*. 2018; 6: 51-64.
17. FitzGerald JM, O'Byrne PM, Bateman ED, et al. Safety of as-needed budesonide-formoterol in mild asthma: data from the two phase III SYGMA studies. *Drug Saf*. 2021; 44: 467-478.
18. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 390: 659-668.
19. Global Asthma Network. The global asthma report 2022. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022; 26: S1-S102.
20. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2023.
21. Godar M, Blanchetot C, de Haard H, et al. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects. *MAbs*. 2018; 10: 34-45.
22. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J*. 2018; 52.
23. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021; 184: 1469-1485.
24. Heaney LG, Busby J, Hanratty CE, et al. Composite type-2 biomarker strategy versus a symptom-risk-based algorithm to adjust corticosteroid dose in patients with severe asthma: a multicentre, single-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021; 9: 57-68.
25. Hsu AT, Gottschalk TA, Tsantikos E, et al. The role of innate lymphoid cells in chronic respiratory diseases. *Front Immunol*. 2021; 12: 733324.
26. Hsu J, Chen J, Mirabelli MC. Asthma morbidity, comorbidities, and modifiable factors among older adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 236-243.e237.
27. Jin M, Douglass JA, Elborn JS, et al. Omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11: 896-905.
28. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Malakauskas K. Ką reikia žinoti apie astmą? Dažniausiai kylantys klausimai. *Vitae Litera*. 2021.

29. Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A, et al. Use of fractional exhaled nitric oxide to guide the treatment of asthma: an official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204: e97-e109.
30. Kyriakopoulos C, Gogali A, Bartzziokas K, et al. Identification and treatment of T2-low asthma in the era of biologics. *ERJ Open Res.* 2021; 7: 00309-2020.
31. Leatherman J. Mechanical ventilation for severe asthma. *Chest.* 2015; 147: 1671-1680.
32. Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *Eur Respir J.* 2022; 2101585.
33. Louis RE, Schleif FN. Granulocytic airway inflammation and clinical asthma outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203: 797-799.
34. Malakauskas K. Plaučių funkcijos tyrimų interpretacija – naujieji ERS/ATS standartai. *Pulmonologija ir alergologija.* 2022; 6: 122-128.
35. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, et al. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. *N Engl J Med.* 2018; 378: 902-910.
36. McLaughlin K, Foureur M, Jensen ME, et al. Review and appraisal of guidelines for the management of asthma during pregnancy. *Women Birth.* 2018; 31: e349-e357.
37. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2021; 384: 1800-1809.
38. Moore WC, Kornmann O, Humbert M, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J.* 2022; 59.
39. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2448-2458.
40. Nelson HS. 2020 Updated Asthma Guidelines: Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146: 1286-1287.
41. Nwaru BI, Ekstrom M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting beta2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J.* 2020; 55: 1901872.
42. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9: 149-158.
43. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016; 4: 549-556.
44. Peri F, Amaddeo A, Badina L, et al. T2-low asthma: a discussed but still orphan disease. *Biomedicines.* 2023; 11: 1226.
45. Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, et al. A practical guide to implementing SMART in asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10: s31-s38.
46. Ricciardolo FLM, Sprio AE, Baroso A, et al. Characterization of T2-low and T2-high asthma phenotypes in real-life. *Biomedicines.* 2021; 9: 1684.
47. Robijn AL, Bokern MP, Jensen ME, et al. Risk factors for asthma exacerbations during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2022; 31: 220039.
48. Rogers L, Sugar EA, Blake K, et al. Step-down therapy for asthma well controlled on inhaled corticosteroid and long-acting beta-agonist: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6: 633-643.e631.
49. Sakalauskas R, Danila E, Malakauskas K, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. *Vitae Litera.* 2015.
50. Sanchez-Ramos JL, Pereira-Vega AR, Alvarado-Gomez F, et al. Risk factors for premenstrual asthma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2017; 11: 57-72.
51. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* 2022; 60.
52. Sun YQ, Brumpton BM, Langhammer A, et al. Adiposity and asthma in adults: a bidirectional Mendelian randomisation analysis of The HUNT Study. *Thorax.* 2020; 75: 202-208.
53. Tliba O, Panettieri RA Jr. Paucigranulocytic asthma: uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 1287-1294.
54. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2019; 394: 1737-1749.
55. Wang K, Verbakel JY, Oke J, et al. Using fractional exhaled nitric oxide to guide step-down treatment decisions in patients with asthma: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J.* 2020; 55.

RÈMÈJAI



Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos

Leido ir spausdino UAB „Vitae Litera“
Savanorių pr. 137, LT-44146, Kaunas
www.tuka.lt | info@tuka.lt