



TÄISKASVANUTE ASTMA KÄSITLUS ESMATASANDIL

Eesti ravijuhend

RJ-J/3.2-2020

Ravijuhendi tööühma liikmed

Kersti Veidrik (juht)	perearst, OÜ Eraarst Kersti Veidrik
Helina Survo	kopsuarst-õppejõud, SA Tartu Ülikooli Kliinikumi kopsukliinik, Viljandi haigla, Valga haigla
Urmas Takker	perearst, OÜ Perearstid Takker ja Sarapuu;
Pilleriin Liiva	kopsuarst, SA Tartu Ülikooli Kliinikumi kopsukliinik
Kadi Pähn	pereõde, Lea Miidla Leitu OÜ
Airi Toode	õendusjuht, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla pulmonoloogiakeskus
Malle Avarsoo	peaspetsialist, Eesti Haigekassa
Hendrik Hütt	patsientide esindaja

Ravijuhendi sekretariaadi liikmed

Gerli Paat-Ahi	tervisepoliitika analüütik, Praxis
----------------	------------------------------------

Ravijuhendi metoodiline tugi

Kaja-Triin Laisaar	ravijuhendite metoodikakonsultant, Tartu Ülikool
Kairit Linnaste	ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool

Ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonide koondandmed, tõenduse kokkuvõtte tabelid, soovitude kokkuvõtte tabelid ja koosolekute protokollid on kättesaadavad veebiaadressil www.ravijuhend.ee.

Soovituslik viitamine: Täiskasvanute astma käsitus esmatasandil, RJ-J/3.2-2020. Ravijuhendite nõukoda. 2020.

Otsingusõnad: astma, ravijuhend

Täiskasvanute astma käsitus esmatasandil

Eesti ravijuhend







RJ-J/3.2-2020

Ravijuhend on valminud vastavalt Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatule (www.ravijuhend.ee).


Teadusliku tõenduse kvaliteet (Balslem 2011)

Kõrge	Võib olla väga kindel, et sekkumise tegelik mõju on väga lähedane uuringutes antud hinnangutele.
Mõõdukas	Võib olla mõõdukalt kindel, et sekkumise tegelik mõju on lähedane uuringutes antud hinnangutele, kuid see võib ka oluliselt erineda.
Madal	Ei saa olla kindel sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju võib hinnangutest oluliselt erineda.
Väga madal	Ei saa üldse kindel olla sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju erineb hinnangutest tõenäoliselt oluliselt.

Soovituse tugevus ja suund (Guyatt 2008)

Tugev soovitus teha 	Soovituse tugevus näitab, kui kindel võib olla, et sekkumisest saadav kasu ületab võimaliku kahju.
Soovitus pigem teha 	Soovituse tugevust määravad tegurid: - soovitud ja soovimatu toime vahelise erinevuse suurus; - teadusliku tõenduse kvaliteet; - patsientide eelistuste varieeruvuse määr; - ressursikulu.
Soovitus pigem mitte teha 	Tugev soovitus antakse, kui on kindel, et enamik hästi informeeritud patsiente otsustaksid selle sekkumise kasuks.
Tugev soovitus mitte teha 	Nõrga soovitusel on ette näha, et patsiendi suhtumine sekkumise valikusse oleneb isiklikest väärtustest ja eelistustest ning arst peab olema kindel, et neid on arvestatud.
	Tugevat soovitusi väljendavad sõnad „tehke“, „kasutage“, nõrka soovitusi väljendavad „võib teha“, „kaaluge tegemist“.

Hea tava suunised

	Ravijuhend sisaldab suuniseid, mis põhinevad ravijuhendi tööühma liikmete kliinilisel kogemusel ja võivad olla praktikas abiks parima ravitulemuse saamisel.
---	--

Sisukord

Lühendid	6
Mõisted	8
Sissejuhatus	9
Ravijuhendi koostamine	12
Ravijuhendi soovitude loetelu	14
Astma teket soodustavad tegurid ja astma diagnoosimine	23
Astma ravi eesmärgid ja ravi mõjutavad tegurid	28
Farmakoloogiline ravi	32
Astma ravi tiitrimine	43
Astma ägenemise ravi	47
Astma ja kaasuvad haigused	49
Astmaga patsiendi ravi jälgimine	52
Lisa 1. Astma diagnostika algoritm	57
Lisa 2. Astma ravialgoritm	58
Lisa 3. Astma kontrolli test (AKT)	59
Viited	60

Lühendid

ACT	astma kontrolli test (Asthma Control Questionnaire)
AGREE	ravijuhendite hindamise tööriist (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation instrument)
AKT	astma kontrolli test
AQLQ	astma elukvaliteedi küsimustik (Asthma Quality of Life Questionnaire)
ATS	Ameerika Kopsuarstide Ühing (American Thoracic Society)
BDP	beklometasoon
BDP-eq	beklometasooni ekvivalentannus
BUD	budesoniid
BUD-eq	budesoniidi ekvivalentannus
CADTH	Kanada Ravimi- ja Tervishoiutehnoloogiaamet (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
EHK	Eesti Haigekassa
EMO	erakorralise meditsiini osakond
EPR	ekspertide paneelraport (Expert Panel Report)
ERS	Euroopa Kopsuarstide Ühing (European Respiratory Society)
FVC	forsseeritud vitaalkapatsiteet; suurim õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult välja hingata
FeNO	lämmastikoksiidikontsentratsioon väljahingatavas õhus (fractional exhaled nitric oxide)
FEV1	forsseeritud ekspiraatorne sekundimaht; õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult 1 sekundi jooksul välja hingata
FEV1/FVC	FEV1 ja FVC suhe
FOR/BUD	formoterooli ja budesoniidi kombinatsioonravim
G-I-N	Rahvusvaheline ravijuhendite võrgustik (Guidelines International Network)
GINA	Ülemaailmne astmaalgatus (Global Initiative for Asthma)
GLI	Ülemaailmne kopsufunktsiooni initsiatiiv (Global Lung Function Initiative)
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GRADE	soovituste määramise, hindamise ja koostamise liigitussüsteem, GRADE-meetod (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System)
HR	riskitiheduste suhe (hazard ratio)
IKS	inhaleeritavad glükokortikosteroidid

KOK	krooniline obstruktiivne kopsuhaigus
LTRA	leukotrieenireseptorite antagonist
MART	püsiravi ja hooravi kombinatsioon (maintenance and reliever therapy)
MeSH	USA Meditsiinirahvusraamatukogu meditsiiniliste ainevaldkondade pealkirjad (Medical Subject Headings, U.S. National Library of Medicine)
MSPVA	mittesteroidsed põletikuvastased ravimid
NICE	Ühendkuningriigi Riiklik Tervishoiu ja Kliinilise Kvaliteedi Instituut (National Institute for Health and Clinical Excellence in the United Kingdom)
PEF	ekspiratoorne tippvool (peak expiratory flow)
PICO, PICO-meetod	patsient/sihtrühm-sekkumine-võrdlus-tulemusnäitaja (Patient/Population-Intervention-Comparison-Outcome)
RR	riskide suhe (risk ratio)
WHO	Maailma Terviseorganisatsioon (World Health Organization)

Mõisted

Astma kontroll	Kontrolli hindamisel arvestatakse astma sümptomide päevasel ja/või öisel ajal, astmast tingitud piiranguid kehalises tegevuses, hooravi vajadust, kopsufunktsiooni näitajaid, astma tõsiste ägenemiste esinemist. Astma on kontrolli all, kui viimase 4 nädala jooksul ei ole patsiendil olnud sümptomeid ega astmast tulenevaid piiranguid.
Hooravi	Astmahoo kiireks leevendamiseks mõeldud farmakoloogiline ravi, tüüpiliselt kasutatakse selleks lühitoimelisi β 2-agoniste.
MART-raviskeem	(ingl maintenance and reliever therapy)- MART-raviskeemis kasutatakse inhaleeritava glükokortikosteroidi ja formoterooli fikseeritud annustega kombinatsioonravimit astma püsiraviks ning sama ravimi lisaannuseid hooravimiks. MART-raviskeemi eesmärk on vähendada astma ägenemise sagedust varajase sekkumise kaudu, st astmasümptomite süvenemise korral manustatakse patsiendile inhaleeritava glükokortikosteroidi ja formoterooli lisaannused.
Püsiravi	Pidev farmakoloogiline ravi astma püsivalt kontrolli all hoidmiseks ehk astma ägenemiste ennetamiseks ja kopsufunktsiooni säilitamiseks. Püsiravi on astmeline, alustatakse võimalikult madala (üldjuhul esimese) astme püsiraviga. Kirjanduses on sama mõiste puhul kasutatud ka terminit "baasravi", kuid tööühma hinnangul võiks eesti keeles olla kasutatud termin "püsiravi".
Spiromeetria	hingamisteede obstruktsiooni hindamise meetod. Uuringu tulemus esitatakse graafiliselt voolu-mahu ja mahu-aja linguna. Lisaks sellele on võimalik määrata mitmeid arvulisi parameetreid, kõige olulisemad neist on FEV 1 ja FVC: 1) forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht ehk forsseeritud esimese sekundi väljahingamismaht (FEV 1) on õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult ühe sekundi jooksul välja hingata; 2) forsseeritud ekspiratoorne vitaalkapaciteet ehk kopsude eluline mahutavus (FVC) on suurim õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult välja hingata. Väga oluline on FEV1/FVC suhe, mille vähenemise alusel toimub hingamisteede obstruktsiooni hindamine. Uuringu käigus mõõdetud väärtusi on võimalik võrrelda norm- ehk referentsväärtustega.

Sissejuhatus

Ravijuhendi ajakohastamise vajadus

Ravijuhendi “Täiskasvanute astma käsitus esmatasandil” ajakohastamine algatati, kuna algse juhendi ilmumisest oli möödunud viis aastat. Ravijuhendite uuendamise kord on kirjas „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatus“ (2020). Ravijuhendi töörühm vaatas esimesel koosolekul läbi algses juhendis esitatud küsimused ja leidis, et mõningate astma (ja võimalike kaasuvate haiguste) farmakoloogilist ravi puudutava kliinilise küsimuse kohta võib aja jooksul olla lisandunud teaduslikku tõendusmaterjali. Samuti sooviti üle vaadata astma käsitluse korraldus, kuna Eesti tervishoiutsüsteemis on vahepealse viie aasta jooksul toimunud muutusi.

Kuni 2014. aastani, mil koostati algne ravijuhend, oli Eestis astma ravi alustanud ja edasise ravitaktika valinud pulmonoloog. Ravijuhendi koostamise tulemusena said seda tegema hakata ka perearstid.

2017. aastal tegi Eesti Haigekassa kliinilise auditi „Astma käsitus esmatasandil“ (1), millest selgus, et vähemalt kahel kolmandikul juhtudest (68%) suunasid perearstid astma esmadiagnosiga patsiendi siiski kopsuarsti konsultatsioonile – peamiselt kas diagnoosi täpsustamiseks, spiromeetriaks või siis ei tulnud suunamise põhjus ravidokumentidest välja. See tähendab, et perearstid hakkasid küll aja jooksul astma (kahtlusega) patsientidega rohkem tegelema, kuid lõpliku diagnoosi pani ja/või ravi alustas sageli ikkagi kopsuarst. Üheks takistuseks astma diagnoosimisel võis olla see, et paljudes perearstikeskustes ei olnud spiromeetria võimalust. Selle probleemi lahendamise tegeleb käesoleval aastal Eesti Perearstide Selts, kes on algatanud ühishanke perearstidele spirograafide soetamiseks.

Haigekassa kliiniline auditist selgus muuhulgas, et ehkki ravijuhendis soovitati enne farmakoloogilise ravi alustamist hinnata astma raskusaste, oli seda tehtud vaid 4%-l juhtudest. Enamikul patsientidest ei olnud haiguse raskusastet määranud ei perearst ega kopsuarst, kuigi haiguse raskusastmest sõltub, kas astma ravi alustada hoo- või hoo- ja püsiravi kombinatsiooniga. Kuna audit näitas, et astma (kahtlusega) patsientide ravidokumentatsiooni täitmine oli puudulik, võis osal juhtudest haiguse raskusaste enne ravi alustamist siiski määratud ning tehtud ravivalikud põhjendatud olla.

Ravijuhendi ajakohastamise eesmärgiks on tagada astma (kahtlusega) patsientide kaasaegne optimaalne käsitus Eestis.

Ravijuhendi käsitlusala

Kui uus tõendusmaterjal ei andnud põhjust muuta eelmises ravijuhendis sõnastatud soovitusi, siis võeti see üle ning uuendati selle sõnastust. Samuti esitati olemasolev tõendusmaterjali kokkuvõtte. Soovitusi muudeti, kui uue tõendusmaterjali põhjal oli alust seda muuta. Nii muutmata kui ka muudetud soovitusi juurde märgiti a tervishoiukorralduslikud küsimused).

Avati üks kliiniline küsimus astma püsiravi ja hooravi kohta:

1) Kas astma diagnoosiga patsientidele (sh sõltuvalt astma kontrolli astmest) tuleb määrata hooravile lisaks püsiravi (hooravi või hooravi + püsiravi või hooravi asemel püsiravi)?

Algses juhendis oli see kliiniline küsimus nr 4.

Antud küsimus on laiapõhine ja sellele küsimusele vastust andes vaadati üle mono- ja kombineeritud püsiravi puudutav teaduslik tõendusmaterjal, samuti hooravi kohta käiv info. Soovitusi sõnastamisel vaadati üle kõik farmakoloogilise ravi soovitused, nende sõnastused ühtlustati ja muudeti soovitusi järjekorda. Samuti uuendati ravialgoritm.

Avati üks küsimus ravi tiitrimise kohta:

2) Kas astma diagnoosiga püsiravi vajavatele patsientidele (sh krooniliste kardiovaskulaarhaigustega ja rasedad) tuleks ravi tiitrimisel (step-up) suurendada ICS annust (monoteraapia) vs ICS (algannusele) LABA lisamine (kombineeritud ravi)?

Algses juhendis oli see kliiniline küsimus nr 7.

Küsimus avati, kuna eelmises juhendis ei antud soovitusi rasedate ravi tiitrimise kohta.

Avati kaks kliinilist küsimust astmaga patsiendi kaasuvate haiguste ravi kohta:

3) Kas astma diagnoosiga patsientidele, kellel on kaasuv krooniline kardiovaskulaarhaigus, tohib kasutada β -blokaatoreid vs mittekasutamise?

Algses juhendis oli see kliiniline küsimus nr 12.

2019. a ajakohastati Eesti kõrgvererõhktõve ravijuhend, mistõttu soovitakse üle kontrollida astma juhendi vastavate soovitude (sõnastuse) haakumine kõrgvererõhktõve juhendi soovitustega ning vajadusel kohendada astma juhendi soovitude ja/või nende selgituste sõnastus. Teadusliku tõendusmaterjali otsingut vajalikuks ei peetud.

4) Kas astma diagnoosiga patsientidele, kellel on kaasuv krooniline skeleti-lihassüsteemi haigus, tohib kasutada mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVA) vs paratsetamool?

Algses juhendis oli see kliiniline küsimus nr 13.

Küsimus avati, kuna sooviti saada vastust eelkõige aspiriinist indutseeritud astmaga patsiendil lisaks aspiriinile ka teiste MSPVAde kasutamise kohta.

Lisaks sooviti vastus saada järgnevale tervishoiukorralduslikele küsimustele:

- 1) Millal tuleb patsient edasi suunata eriarstile ja millal kasutada e-konsultatsiooni? / Mida peab perearst kirjeldama eriarsti juurde suunamisel?**
- 2) Milliseid spiromeetria referentsväärtusi Eestis kasutada?**
- 3) Millised on patsiendi spiromeetria suunamise võimalused Eestis?**
- 4) Kes (pere- või kopsuarst) tegeleb Eestis raseda astmaraviga?**

Kui uus tõendusmaterjal ei andnud põhjust muuta eelmises ravijuhendis sõnastatud soovitus, siis võeti see üle ning vaid uuendati selle sõnastust. Samuti esitati olemasolev tõendusmaterjali kokkuvõte. Soovitus muudeti, kui uue tõendusmaterjali põhjal oli alust seda muuta. Nii muutmata kui ka muudetud soovituse juurde märgiti **[AJAKOHASTATUD 2020]**. Kui koostati täiesti uus soovitus, siis lisati soovituse juurde märgi **[UUS 2020]**. Algses juhendis antud soovitused on samuti soovitude loetelus välja toodud, nende puhul on muudetud vaid nende sõnastust ning juurde on lisatud, nagu uute soovitude puhul, soovituse tugevus ja tõendatuse aste.

Ravijuhendi koostamine

Käesoleva ravijuhendi näol on tegemist 2014. aastal valminud ravijuhendi “Täiskasvanute astma käsitus esmatasandil” ajakohastamisega.

Ravijuhendi ajakohastamiseks moodustati erinavate kutsealade esindajatest koosnev 8-liikmeline töörühm, kellest enamus oli kuulunud ka algse juhendi koostajate hulka. Töörühma kuulusid kopsuarstid, perearstid, pereõed, aga ka haigekassa esindaja ning patsientide esindaja (koosseis on esitatud ravijuhendi alguses). Sekretariaati kutsuti juhtima samuti algse juhendi koostamisega seotud spetsialist, lisaks kuulus sekretariaati kaks Tartu Ülikooli ravijuhendite püsisekretariaadi esindajat.

Ravijuhendite Nõukoda kinnitas nii ravijuhendi töörühma ja sekretariaadi kui ka käsitusala 3. märtsil 2020. Ravijuhendi käsitusala sisaldas nelja PICO-formaadis kliinilist küsimust ja nelja tervishoiukorralduslikku küsimust.

Ravijuhendi ajakohastamisel lähtuti „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu“ (2020) põhimõtetest. Kliiniliste küsimuste arutamiseks ja soovitude sõnastamiseks, tervishoiukorralduslikele küsimustele vastamiseks ja juhendi muude materjalide (patsiendijuhend, ravialgorithm, rakenduskava jm) arutamiseks pidas töörühm kokku viis koosolekut, neist koroonaa-epideemia tõttu kolm videokoosolekuna. Lisaks toimusid arutelud töörühma liikmetega koosolekutevahelisel ajal elektroonselt. Iga koosoleku alguses vaadati läbi töörühma ja sekretariaadi liikmete võimalike huvide konfliktide deklaratsioonid ja veenduti otsustajate kallutamatuses. Koosolek oli otsustusvõimeline, kui kohal oli vähemalt 3/4 töörühma liikmetest. Koosolekute otsused olid üksmeelsed.

Soovitude koostamisel arvestati lisaks teadusliku tõendusmaterjali tugevusele ka sekkumise kasu tervisele (sealhulgas potentsiaalse kasu ja kahju vahekorda), patsientide eelistusi ja väärtushinnanguid. Samuti võeti arvesse soovitusega kaasnedavad patsientide ebavõrdsesse olukorda jätmist ning võimalusi ja ressursse soovitatava tegevuse/sekkumise rakendamiseks Eesti kontekstis.

Ravijuhendi käsitusala, täistekst, tõendusmaterjali kokkuvõtte tabelid, soovitude koostamise tabelid, rakenduskava, ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonide kokkuvõtte ja töörühma koosolekute protokollid on kättesaadavad veebiaadressil www.ravijuhend.ee.

Pärast ravijuhendi kinnitamist ajakohastatakse seda uue asjakohase informatsiooni lisandumisel või viie aasta pärast.





Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine







Ravijuhendi ajakohastamisel tugineti NICE (ingl National Institute for Health and Care Excellence) 2017. aastal ja GINA (ingl Global Initiative for Asthma) 2019. aastal koostatud juhenditele (2 3). Juhendite kvaliteet hinnati tööriistaga AGREE II. Valdavalt kasutati juhendi koostamisel vastavat NICE-i ravijuhendit, sest NICE kasutab ravijuhendite koostamisel (analoogselt Eestile) GRADE-metoodikat ning sealne tõendusmaterjal ja koostajate arutluskäigud on üksikasjalikud ja läbipaistvad. NICE-i juhendis kasutati tõendusmaterjalina kuni 12.09.2016 avaldatud teemakohaseid uuringuid, sh neid, millesse lisaks täiskasvanutele olid kaasatud uuritavad alatest 12. eluaastast. GINA on Eesti kopsuarstide seas igapäevases töös kasutusel, seega jälgiti, mis soovitusi seal anti, aga ravijuhendi koostamise tõendusmaterjali esmaallikana seda kasutada ei saanud, kuna seal ei ole iga soovituse juures selle aluseks olnud teadusuuringud selgelt eristatud.

Lisaks tehti teadusliku tõendusmaterjali lisaotsing (kasutades NICE-i otsingustrateegiat) elektroonses andmebaasis PubMed ajaperioodil 1.06.2016–23.04.2020 avaldatud teemakohaste uuringute leidmiseks. Leitud uuringutest jäeti kõrvale need, millesse olid kaasatud alla 18-aastased uuritavad. Täiendava tõendusmaterjalina otsiti eelkõige metaanalüüse ning süstemaatilisi ülevaateid, kuid ka randomiseeritud kontrollitud uuringuid. Ühe kliinilise küsimuse puhul võeti informatsioon vastava kliinilise küsimusega haakuvast 2019. aastal ajakohastatud Eesti ravijuhendist “Täiskasvanute kõrgvererõhktõve käsitlus esmatasandil” pärinevast “. Vajadusel töötati läbi ka muid materjale (nt ravimite tootemaduste kokkuvõtted Eesti Ravimiregistris).






Iga kliinilise küsimuse kohta koostas sekretariaat tõendusmaterjali kokkuvõtte tabeli ja valmistas ette soovituse koostamise tabeli, kasutades veebipõhist tööriista GRADEpro. Koos ravijuhendi tööryhuga arutati soovituse koostamiseks lisaks teaduslikule tõendusmaterjalile (sh huvipakkuva meetodi/tegevuse kasu-kahtu tasakaal) läbi patsientide eelistused ja väärtushinnangud, meetodi/tegevuse vastuvõetavus, teostatavus ja ressursivajadus. Soovituse koostamise tabelile tuginedes sõnastas tööryhm üksmeelselt soovituse. Iga antud soovituse põhjendus on kokkuvõtlikult kirjas juhendi tekstis vastava soovituse järel. Ravijuhendite soovitude aluseks oleva tõendusmaterjali kokkuvõtted ja soovitude koostamise tabelid on kättesaadavad veebiaadressil www.ravijuhend.ee.

Ravijuhendi soovituste loetelu

Astma teket soodustavad tegurid ja astma diagnoosimine		
1		<p>Astma diagnoos põhineb sümptomitel, uuringutel ja ravi tulemuslikkusel. Astma kindlakstegemiseks ei ole olemas üht ja ainsat diagnostilist meetodit või markerit. Astmat ei saa diagnoosida ainult küsimustike abil.</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
2		<p>Kahtlustage patsiendil astmat, kui tal esinevad:</p> <ul style="list-style-type: none">• kiuned ja vilinad rinnus, eriti sügaval väljahingamisel;• episoodiliselt tekkiv hingamisraskus (hingeldus), õhupuudus ja raskustunne rindkeres;• hootine köha, mida esineb enam öösiti ja/või varahommikuti. <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
3		<p>Astma kahtlusega patsiendile määrake spiromeetria. Spirogrammis on vaja mõõta FEV1, FVC, FEV1/FVC enne ja pärast bronhodilataator testi.</p> <p>Astmale viitavad tunnused on järgmised:</p> <ol style="list-style-type: none">1. FEV1/FVC suhe on väiksem kui referentsväärtus ja2. bronhodilataator testi järgselt FEV1 suureneb $\geq 12\%$ ja ≥ 200 ml võrra. <p>Spiromeetriat võib läbi viia vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja. Uuringuks kasutatav spirograaf peab vastama ATS-i/ERS-i kehtivatele standarditele.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
4		<p>Kui patsiendil spirogrammis astmale viitavaid tunnuseid ei ilmnenud, ent kliiniliselt on astma tõenäosus suur (esinevad astmale iseloomulikud päevased ja öised sümptomid, millel ei ole muud teadaolevat põhjust), määrake prooviravi inhaleeritava glükokortikosteroidiga või suunake patsient kopsuarsti konsultatsioonile.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>








5		<p>Astma kahtlusega patsient, kellel spiromeetria ning prooviravi astma diagnoosi ei kinnita, kuid kelle sümptomid astmale viitavad, suunake kopsuarsti konsultatsioonile.</p> <p><i>Tugev soovitus, väga madal tõendatus</i></p>
6		<p>Kui astma kahtlusega patsiendil ei ole spiromeetria tegemine temast oleneval põhjusel võimalik, võite erandkorras astma diagnoosimiseks kasutada PEF-meetriat koos prooviraviga. Spiromeetriast loobumise põhjus tuleb raviloos dokumenteerida.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
7		<p>Astma diagnoosimiseks ei ole vaja teha kopsude röntgenuurikut. Kopsude röntgenuurik määrake astma kahtlusega patsiendile siis, kui köha on püsinud kauem kui 8 nädalat või peate võimalikuks radioloogiliselt visualiseerit haigust.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
8		<p>Allergilise astma kahtlusega patsiendi võite võimaliku põhjusallergeeni kindlakstegemiseks suunata kopsuarsti konsultatsioonile.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
9		<p>Astma diagnoosimiseks ei ole kõigil patsientidel vaja allergeene määrata.</p> <p><i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
10		<p>Astma diagnoosimiseks ei ole kõigil patsientidel vaja hingamisteede põletikumarkereid (eosinofiilide arv rögas ning FENO) määrata.</p> <p><i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>






Astma ravi eesmärgid ja ravi mõjutavad tegurid







11		<p>Astma ravi eesmärgiks on saavutada ja säilitada hea kontroll astma üle.</p> <p>Astma on hästi kontrollitud, kui:</p> <ol style="list-style-type: none">1) päevasel ajal sümptomeid ei esine või need esinevad lühiajaliselt kuni kahel päeval nädalas;2) öisel ajal sümptomeid ei esine või need esinevad kuni kahel korral kuus;3) kehalises tegevuses ei esine astmast tingitud piiranguid;4) patsient ei vaja hooravi (kiiretoimelist bronhilõõgastit) või ei kasuta seda üle kahe korra nädalas;5) kopsufunktsiooni näitajad (FEV1 või PEF) jäävad normi piiridesse ($\geq 80\%$ patsiendi viimase 5 aasta parimast tulemusest);6) astma raskekujulisi ägenemisi ei esine või neid esineb mitte üle ühe korra aastas. <p>Astma raskekujulise ägenemisega on tegemist, kui:</p> <ol style="list-style-type: none">1) patsient vajab astma tõttu suukaudset glükokortikosteroidravi;2) patsient vajab astma tõttu kiirabi, erakorralist arstiabi EMOs või hospitaliseerimist. <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
12		<p>Astmaga patsienti nõustage tervislike eluviiside (sh suitsetamisest loobumise, kehaliselt aktiivne olemise) osas.</p> <p><i>Tugev soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
13		<p>Astmaga patsiendil soovitage hoiduda hingamisteede ärritajatest ja teadaolevatest allergenidest.</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
14		<p>Astmaga patsiendile ärge soovitage tolmulesta ekspositsiooni vähendamiseks erivõtteid (keemilised võtted, spetsiaalsed madratsikatted jne), sest need ei leevenda tolmulestatundlikel inimestel astma kulgu.</p> <p><i>Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>
15		<p>Astmaga patsiendil võite kasutada gripivaktsiini.</p> <p><i>Nõrk soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>

Farmakoloogiline ravi






Vahelduva astmaga patsiendi ravi

16		Vahelduva astmaga patsiendile määrake hooraviks inhaleeritava glükokortikosteroidi väikse annuse ja formoterooli kombinatsioon. <i>Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste</i> [AJAKOHASTATUD 2020]
Püsiva astmaga patsiendi ravi		
17		Püsiva astmaga patsiendile määrake püsiravi ja hooravi. <i>Tugev soovitus, madal tõendatuse aste</i>
18		Püsiva astmaga patsiendile, kelle püsiravi ei sisalda formoterooli, määrake hooraviks lühitoimeline β 2-agonist. <i>Praktiline soovitus</i> [AJAKOHASTATUD 2020]
19		Püsiva astmaga patsiendil, kellel ei esine obstruktsiooni, alustage astma püsiravi väikses annuses inhaleeritava glükokortikosteroidiga. <i>Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste</i> [AJAKOHASTATUD 2020]
20		Püsiva astmaga patsiendil hingamisteede viirusinfektsiooni foonil tekkinud astma ägenemisel võite tema püsiravis suurendada inhaleeritava glükokortikosteroidi annust (väiksest keskmiseni). <i>Praktiline soovitus</i> [UUS 2020]
21		Püsiva astmaga patsiendil, kellel esineb obstruktsioon, kaaluge astma ravi alustamist väikses annuses inhaleeritava glükokortikosteroidi ja formoterooli kombinatsiooniga MART-skeemi kohaselt. <i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i> [AJAKOHASTATUD 2020]
22		Püsiva astmaga patsiendil, kellel esineb obstruktsioon, kaaluge astma püsiravi alustamist väikses annuses inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β 2-agonistiga. <i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i> [AJAKOHASTATUD 2020]






23		<p>Astmaga patsiendil ärge kasutage pikatoimelisi β2-agoniste monoterapiiana ei püsiraviks ega hooraviks. Pikatoimelised β2-agonistid sobivad ainult kombineeritud raviks koos inhaleeritava glükokortikosteroidiga.</p> <p><i>Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>
24		<p>Püsiva astmaga patsiendile, kellele püsiravi inhaleeritava glükokortikosteroidi väikse annuse ja pikatoimelise β2-agonistiga kõrvaltoimete tõttu ei sobi, võite püsiraviks määrata inhaleeritava glükokortikosteroidi keskmises annuses.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p> <p>[UUS 2020]</p>
25		<p>Püsiva astmaga patsiendile, kellele püsiravi inhaleeritava glükokortikosteroidi väikse annuse ja pikatoimelise β2-agonistiga kõrvaltoimete tõttu ei sobi, võite püsiraviks määrata inhaleeritava glükokortikosteroidi väikse annuse ja leukotrieeni retseptori antagonistiga.</p> <p><i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>
Astma ravi tiitrimine		
26		<p>Püsiva astmaga patsiendile, kellel astma ei ole esmase püsiraviga kontrolli alla saadud, suurendage inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β2-agonisti kombinatsioonis inhaleeritava glükokortikosteroidi annust.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>
27		<p>Püsiva astmaga rasedal patsiendil, kellel ei esine obstruktsiooni ja inhaleeritava glükokortikosteroidi väikse annusega ei ole saavutatud astma kontroll, eelistage püsiraviks inhaleeritava glükokortikosteroidi annuse suurendamist (väiksest keskmiseni) inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β2-agonisti kasutamisele.</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p> <p>[UUS 2020]</p>

28		<p>Püsiva astmaga patsiendile, kellel inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β2-agonistiga ei ole saavutatud astma kontroll, lisage raviskeemi leukotrieenireseptorite antagonist.</p> <p><i>Tugev soovitus, madal tõendatuse aste</i></p> <p>[UUS 2020]</p>
29		<p>Püsiva astmaga patsient, kellel inhaleeritava glükokortikosteroidi, pikatoimelise β2-agonisti ning leukotrieenireseptorite antagonistiga ei ole saavutatud astma kontroll, suunake kopsuarsti konsultatsioonile.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>
Astma ägenemise ravi		
30		<p>Astmaga patsiendi hooraviks kasutage lisaks püsiravile inhaleerivat lühitoimelist β2-agonisti salbutamooli või fenoterooli. Ööpäevane salbutamooli või fenoterooli annus ei tohi ületada 800 μg.</p> <p><i>Tugev soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
31		<p>Püsiva astmaga patsiendile, kellel tekib astma ägenemine, määrake lisaks püsiravile süsteemse glükokortikosteroidravi ja vajadusel suunake patsient haiglaravile.</p> <p><i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
32		<p>Püsiva astmaga patsiendil, kes vajab astma ägenemise tõttu lisaks püsiravile süsteemset glükokortikosteroidravi, jätkake inhaleerivat glükokortikosteroidravi.</p> <p><i>Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
33		<p>Püsiva astmaga patsient, kellel ei ole maksimaalse talutava raviga saavutatud astma kontroll, suunake bioloogilise ravi vajaduse hindamiseks kopsuarsti konsultatsioonile.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p> <p>[UUS 2020]</p>

Astma ja kaasuvad haigused

34		<p>Astma ja südame-veresoonkonna haigusega patsiendi ravis pigem ärge kasutage mitteselektiivseid β-adrenoblokaatoreid.</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>
35		<p>Müokardi infarkti järgselt võite astmaga patsiendil teiseseks ennetuseks ja südamepuudulikkuse raviks kasutada kardioselektiivseid β-adrenoblokaatoreid.</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
36		<p>Mittesteroidsest põletikuvastasest ravimist indutseeritud astmaga patsiendile soovitage valu leevendamiseks esmavalikuna paratsetamooli.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>
37		<p>Mittesteroidsest põletikuvastasest ravimist indutseeritud astmaga patsient, kes vajab pidevat aspiriini ravi, suunake pulmonoloogi-allergoloogi konsultatsioonile või soovitage talle ravi muu antiagregandiga.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>
38		<p>Astmaga patsiendile määrake ägeda hingamisteede infektsiooni korral antibakteriaalne ravi ainult juhul, kui tegemist on bakteriaalse infektsiooniga.</p> <p><i>Tugev soovitus, kõrge tõendatuse aste</i></p>

Astmaga patsiendi ravi jälgimine

39		Astma ravi alustamisel või selle muutmisel hinnake nelja nädala pärast patsiendi inhalatsioonitehnikat ja tehke astma kontrolli test. <i>Praktiline soovitus</i> [AJAKOHASTATUD 2020]
40		Püsiva astmaga patsiendile määrake spiromeetria vähemalt 1 kord 2 aasta jooksul. <i>Praktiline soovitus</i>
41		Astmaga patsiendi enesekontrolliks võite soovitada kas enesejälgimise küsimustikku (nt astma kontrolli testi, vt lisa 3) ja/või PEF-meetria kasutamist. <i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i>
42		Püsiva astmaga patsiendil, kellel on saavutatud astma kontroll, kaaluge inhaleeritava glükokortikosteroidi annuse vähendamist minimaalse toimiva annuseni. Kui astma on püsinud hästi kontrollituna kolm kuud või kauem, võite inhaleeritava glükokortikosteroidi annust vähendada 25–50% võrra. <i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
43		Astmaga patsiendile andke kirjalik raviplaan ning arutage tema ravisooatumust. <i>Praktiline soovitus</i>

Tabel 1. Astma raskusastmed

Raskusastme määramisel võtke aluseks kõige raskemasse kategooriasse kuuluv tunnus.

	Kerge vahelduv astma	Kerge püsiv astma	Mõõdukas püsiv astma	Raske püsiv astma
Päevased sümptomid	≤2 päeval nädalas	>2 päeval nädalas, aga mitte iga päev	Igapäevased	Igapäevased
Õised/ varahommikused sümptomid	≤2 korda kuus	>2 korda kuus	>1 kord nädalas, aga mitte igaõised	Igaõised
Lühitoimeliste β ₂ -agonistide kasutamine	≤2 korda nädalas	>2 ööpäeval nädalas, kuid mitte igapäevaselt ja mitte rohkem kui 1 kord ööpäevas	Igapäevaselt	Mitmeid kordi ööpäevas
Häired kehalises tegevuses	Ei ole	Minimaalsed piirangud	Mõned piirangud	Tõsised piirangud
Kopsufunktsioon	FEV1 > 80% või z-skoor ⁷ ≥ -2	FEV1 > 80% või z-skoor ≥ -2	FEV1 60%–80% või -2,5 ≤ z-skoor < -2	FEV1 < 60% või z-skoor < -2,5

Tabel 2. Inhaleeritavate glükokortikosteroidide ekvipotentsed annused täiskasvanutel (vastavalt GINA 2014. Kättesaadav: www.ginasthma.org)

	Väike ööpäevane annus (µg)	Keskmine ööpäevane annus (µg)	Suur ööpäevane annus (µg)
Beklometasoon beklometasoon ülipeenes ravimvormis	200–500 100–200	>500–1000 200–400	>1000 >400
budesoniid	200–400	>400–800	>800
flutikasoonpropionaat	100–250	>250–500	>500
mometasoon	200	≥400	≥800
triamtsinooloon	400–1000	>1000–2000	>2000
tsiklesoniid	80–160	>160–320	>320

Tabel 3. Suukaudsete β-adrenoblokaatorite klassifikatsioon

Kardioselektiivsed β-adrenoblokaatorid (β ₁ -retseptorite blokaatorid)		Mitteselektiivsed β-adrenoblokaatorid	Mitteselektiivsed β- ja α ₁ -blokaatorid
atenolool bisoprolool	metoprolol nebivolool	propranolool sotalool	karvedilool labetalool


⁷ raskusastme määramisel võetakse aluseks kõige raskemasse kategooriasse kuuluv tunnus. Kui patsiendi sümptomid langevad astma erinevate raskusastmete kategooriasse, siis lähtuge raskusastme määramisel kõige raskemast kategooriast. Z-skoor näitab, kui mitme standardhälbe võrra erineb patsiendi FEV1 sama vanuse, pikkuse ja sooga ning ilma kopsuhaigusest ja mittesuitsetavate isikute FEV1 keskmisest väärtusest.

Astma teket soodustavad tegurid ja astma diagnoosimine



Astma on hüperreaktiivsusega kulgev krooniline hingamisteede põletikuline haigus, mille korral

- esinevad alumiste hingamisteede obstruktsiooni sümptomitega episoodid,
- hingamisteede obstruktsioon on raviga või iseeneslikult kas osaliselt või täielikult taaspöörduv.

Täiskasvanute haigestumist astmasse võivad soodustada nii geneetilised ehk mittemuudetavad kui ka keskkonna ehk muutetavad riskitegurid. Täiskasvanueas tekkinud astmat esineb sagedamini naistel. Geneetiline eelsoodumus astmasse haigestumiseks on suurem neil, kelle lähisugulastel on esinenud astmat, allergilist riniiti või atoopilist dermatiiti. Varases lapseas põetud hingamisteede infektsioonid võivad hilisemas eas soodustada haigestumist. Astmasse haigestumist soodustab ka kokkupuude keskkonna allergeenidega ning kodumajapidamises ja töökohas kasutatavate kemikaalidega (4), samuti suitsetamine ja ülekaal (5).

1		<p>Astma diagnoos põhineb sümptomitel, uuringutel ja ravi tulemuslikkusel. Astma kindlakstegemiseks ei ole olemas üht ja ainsat diagnostilist meetodit või markerit. Astmat ei saa diagnoosida ainult küsimustike abil.</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
---	---	--

Puuduvad uuringud, mille eesmärgiks on võrrelda astma erinevate diagnoosimistaktikate (spirograafia, prooviravi, PEF-meetria) mõju patsiendikesksetele tulemusnäitajatele. Soovitused astma diagnoosimiseks põhinevad ravijuhendi töörihma konsensuslikul arvamusel, mille aluseks on olemasolevad teadusandmed ja teiste ravijuhendite soovitusel.

2		<p>Kahtlustage patsiendil astmat, kui tal esinevad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kiuned ja vilinad rinnus, eriti sügaval väljahingamisel; • episoodiliselt tekkiv hingamisraskus (hingeldus), õhupuudus ja raskustunne rindkeres; • hootine kõha, mida esineb enam öösiti ja/või varahommikuti. <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
3		<p>Kaugvastuvõtuna tehtud tubaka- või nikotiinitoodetest loobumise meditsiinilise nõustamise edukust soodustab/soodustavad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hea tehniline tugi; • patsiendi identifitseerimise võimalus; • patsiendile antud selged ja arusaadavad juhised kaugvastuvõtu kohta; • see, kui patsient on enne esimest vastuvõttu täitnud nikotiinisõltuvust hindava küsimustiku (Fagerströmi nikotiinisõltuvuse tugevuse või FTND-ST test) ja emotsionaalse enesetunde küsimustiku (EEK-2). <p><i>Praktiline soovitus</i></p>

Astma diagnoosimisel on väga oluline põhjalik anamnees: astmale iseloomulikeks sümptomiteks on kiuned ja vilinad rinnus, eriti sügaval väljahingamisel; episoodiliselt esinev hingamisraskus (hingeldus), õhupuudus ja raskustunne rindkeres ning hootine kõha, mida esineb enam öösiti ja/või varahommikuti.

Täiskasvanute hulgas läbi viidud mahukates küsitlusuuringutes on selgunud, et astma kõige tundlikumaks sümptomiks on episoodiline kiunete ja vilinate esinemine väljahingamisel, kuid astmale viitavad ka muud eelpoolkirjeldatud sümptomid (6, 7).

Kui anamneesi alusel jääb astma kahtlus püsima, on vaja määrata täpsustavad uuringud.

Spiromeetrial on vaja enne ja pärast bronhodilataator testi mõõta järgmisi näitajaid:


- FEV1: forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht ehk õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult ühe sekundi jooksul välja hingata;
- FVC: forsseeritud vitaalkapatsiteet ehk suurim õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult välja hingata;
- FEV1 ja FVC suhe.

Spiromeetriat võib läbi viia vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja. Uuringuks kasutatav spirograaf peab vastama Ameerika Kopsuarstide Ühingu (American Thoracic Society, ATS) ning Euroopa Kopsuarstide Ühingu (European Respiratory Society, ERS) kehtivatele standarditele. Alates 2005. aastast on kasutusel olnud ATSi ja ERS-i välja antud standardid (8), mida on uuendatud 2019. aasta lõpus (9). Mõlemas standardis rõhutatakse spiromeetria tegijate koolitamise olulisust.

Hingamisteede obstruktsiooni tunnuseks on normist oluliselt madalam FEV1 ja FVC suhe (FEV1/FVC). Praegu on maailma suurimad kopsuarstide seltsid kokku leppinud, et parimateks tuleb lugeda GLI (ingl „Global Lung Function Initiative“) normväärtusi (10). GLI andmestik ja spiromeetriaks vajalik tarkvara on kättesaadav kodulehelt www.ersnet.org.



Et defineerida obstruktsiooni raskusastmed ilma võimaliku vanuse, soo ja pikkuse nihketa, analüüsis Quanjer koos kaasautoritega 21 191 üldrahvastikku kuuluva isiku spirograafiaid ning 17 880 isiku kliinilistel näidustustel tehtud spirograafilisi uuringuid (11). Astma raskusastmed defineeriti z-skoori alusel, mis näitab, kui mitme standardhälbe võrra erineb patsiendi FEV1 sama vanuse, pikkuse ja sooga ning ilma kopsuhaigusest ja mittesuitsetavate isikute FEV1 keskmisest väärtusest.

2020. aasta märtsis kinnitatud ravijuhendi “Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse käsitus” töörühm koostas spiromeetria teostamise nõudeid käsitleva lisadokumendi, mis on kättesaadav siit: www.ravijuhend.ee/uploads/userifiles/KOK_kasitus/Spiromeetria_teostamise_n_ueded.pdf (12).

4		<p>Kui patsiendil spirogrammis astmale viitavaid tunnuseid ei ilmnenud, ent kliiniliselt on astma tõenäosus suur (esinevad astmale iseloomulikud päevased ja öised sümptomid, millel ei ole muud teadaolevat põhjust), määrake prooviravi inhaleeritava glükokortikosteroidiga või suunake patsient kopsuarsti konsultatsioonile.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
---	---	---

Prooviraviks määrake inhaleeritav budesoniid 200 µg kaks korda päevas või muu inhaleeritav glükokortikosteroid ekvivalentses annuses (täpsemalt vt tabel 2). Prooviravi efekti hinnake 4 nädala möödudes: astmale viitavaks tunnuseks on FEV1 suurenemine vähemalt 200 ml võrra või oluline kliiniline paranemine.


Puuduvad võrdlevad uuringud selle kohta, kui pika prooviravi perioodi möödudes tuleks paranemist hinnata ning ravijuhendites on soovitusel mõnevõrra erinevad: prooviravi efekti soovitatakse hinnata mõne nädala kuni 6–8 nädala möödudes, sh GINA 2014. a ravijuhendis 4 nädala möödudes ja SIGN-i 2012 ravijuhendis 6–8 nädala möödudes. Töörühm andis konsensusliku soovitusel hinnata prooviravi efekti 4 nädala möödudes.

5		Astma kahtlusega patsient, kellel spiromeetria ning prooviravi astma diagnoosi ei kinnita, kuid kelle sümptomid astmale viitavad, suunake kopsuarst konsultatsioonile. <i>Tugev soovitus, väga madal tõendus</i>
6		Kui astma kahtlusega patsiendil ei ole spiromeetria tegemine temast oleneval põhjusel võimalik, võite erandkorras astma diagnoosimiseks kasutada PEF-meetrit koos prooviraviga. Spiromeetria loobumise põhjus tuleb raviloos dokumenteerida. <i>Praktiline soovitus</i>



Ekspiratoorse tippvoolu määramiseks kasutatakse kolme järjestikust mõõtmist PEF-meetriga, millest võetakse arvesse kõige kõrgem väärtus (13). Mõõtmiste ajal võib patsient seista või istuda ning tema selg ja kael peavad olema sirged (13, 14).

Astmale viitavad tunnused PEF-meetrial on vastavalt GINA 2014 juhendile järgmised (15):


- 1) ekspiratoorse tippvoolu suurenemine >20% võrra pärast bronhodilataator testi või
- 2) ekspiratoorse tippvoolu suur varieeruvus: keskmine päevane PEF-i varieeruvus on rohkem kui 10%

7		Astma diagnoosimiseks ei ole vaja teha kopsude röntgenuuringut. Kopsude röntgenuuring määrake astma kahtlusega patsiendile siis, kui köha on püsinud kauem kui 8 nädalat või peate võimalikuks radioloogiliselt visualiseerit haigust. <i>Praktiline soovitus</i>
---	---	--

Töörühma hinnangul võib kopsude röntgenuurinng olla vajalik diferentsiaaldiagnostilistel eesmärkidel, kuid astma diagnoosimiseks ei ole kopsude röntgenuurinng vajalik. Vastavalt Eesti Haigekassa tunnustatud ravijuhendile “Sagedasemate haiglaväliste infektsioonhaiguste laboratoorse diagnostika ja ravi algoritmid perearstidele” (16) on kopsude röntgenuurinng kindlasti vajalik, kui kõha on püsinud üle 8 nädala.



8		Allergilise astma kahtlusega patsiendi võite võimaliku põhjusallergeeni kindlakstegemiseks suunata kopsuarsti konsultatsioonile. <i>Praktiline soovitus</i>
9		Astma diagnoosimiseks ei ole kõigil patsientidel vaja allergeene määrata. <i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

Allergiatestide kasutamise kohta astma diagnostikas ei ole läbi viidud randomiseeritud kontrollitud uuringuid. Töörühma hinnangul võib allergilise astma korral võimalike põhjusallergeenide tuvastamine aidata patsiendil astma sümptomitega paremini toime tulla. Siiski on tõendusmaterjal allergeenipõhiste sekkumiste kohta kodukeskkonnas piiratud ja allergeeni vältimisest tulenev kliiniline kasu ei ole tõestatud (17, 18). Sellest tulenevalt sõnastas töörühm soovitus, et testid võimalike allergeenide määramiseks ei ole astma diagnoosimisel tingimata vajalikud. Piisavalt palju on uuritud patsiente, kellel on allergiatestide abil tuvastatud tolmulestatundlikkus. Cochrane'i süstemaatilises ülevaates (19) ei leitud tõendeid, et ükski tolmulestadega kokkupuudet vähendav sekkumine aitaks parandada astma tulemusnäitajaid, sh vähendada sümptomite esinemist ning hooravi vajadust. Seetõttu ei ole mõistlik läbi viia testimist tolmulestaallergia suhtes.

10		Astma diagnoosimiseks ei ole kõigil patsientidel vaja hingamisteede põletikumarkereid (eosinofiilide arv rögas ning FENO) määrata. <i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
----	---	--

Süstemaatilisi ülevaateid hingamisteede põletikumarkerite kasutamise kohta astma diagnoosimisel Pubmedi andmebaasis avaldatud ei ole ning NICE-i ja GINA soovitused nende kasutamise kohta on vastukäivad (20, 21).

Astma ravi eesmärgid ja ravi mõjutavad tegurid

11		<p>Astma ravi eesmärgiks on saavutada ja säilitada hea kontroll astma üle.</p> <p>Astma on hästi kontrollitud, kui:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) päeval ajal sümptomeid ei esine või need esinevad lühiajaliselt kuni kahel päeval nädalas; 2) öisel ajal sümptomeid ei esine või need esinevad kuni kahel korral kuus; 3) kehalises tegevuses ei esine astmast tingitud piiranguid; 4) patsient ei vaja hooravi (kiiretoimelist bronhilõõgastit) või ei kasuta seda üle kahe korra nädalas; 5) kopsufunktsiooni näitajad (FEV1 või PEF) jäävad normi piiridesse ($\geq 80\%$ patsiendi viimase 5 aasta parimast tulemusest); 6) astma raskekujulisi ägenemisi ei esine või neid esineb mitte üle ühe korra aastas. <p>Astma raskekujulise ägenemisega on tegemist, kui:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) patsient vajab astma tõttu suukaudset glükokortikosteroidravi; 2) patsient vajab astma tõttu kiirabi, erakorralist arstiabi EMOs või hospitaliseerimist. <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
12		<p>Astmaga patsienti nõustage tervislike eluviiside (sh suitsetamisest loobumise, kehaliselt aktiivne olemise) osas.</p> <p><i>Tugev soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>

Tervislike eluviiside edendamine on astma korral väga oluline. Eluviisi nõustamise lähtekohaks on patsiendi arusaamad, väärtused ja prioriteedid ning eesmärgiks patsiendi motiveerimine võimalikult tervisliku eluviisi järgimiseks (22, 23, 24). Motiveeriva intervjuerimise tõhusust hindavas süstemaatilises ülevaates analüüsiti 48 randomiseeritud kliinilist katset kokku 9618 osavõtjaga ning järeldati, et motiveeriv intervjuerimine võib kaasa aidata erinevate probleemidega patsientide eluviisi tervislikumaks muutmisele, kaasa arvatud suitsetajate ja adipoossete patsientide puhul (23). Võrreldes teiste nõustamisviisidega oli motiveeriva intervjuerimise rühmas eluviisi tervislikumaks muutumise šanss

oluliselt suurem (OR 1,55; 95% CI 1,40 – 1,71); eluviisi muutisid tervislikumaks 56% motiveerivat intervjuerimist läbinud patsientidest ning 44% muid nõustamisi läbinud patsientidest (23).

Kõige olulisemaks hingamisteede ärritajaks on tubakasuits. Suitsetamine on üks olulisemaid terviseriske üldse (25). Suitsetamisest loobumine aitab oluliselt parandada astma kontrolli (26, 27, 28). Tervishoiutöötaja ülesanne suitsetamisest loobumise toetamisel on olla proaktiivne ja järjepidev (29).




Oluliseks terviseriskiks on ka kehaline inaktiivsus (25) ning piisav kehaline aktiivsus on tõhus viis tervist parandada (30). Kehalisel aktiivsusel on soodus mõju ka astma korral: kahes süstemaatilises ülevaates koos metaanalüüsides (31, 32), analüüsiti kehalise treeningu mõju astmale ning mõlemas leiti, et regulaarne kehaline treening parandab patsientide maksimaalset hapnikutarbimisvõimet ning võib parandada elukvaliteeti ja astma kontrolli, kusjuures kehalise treeningu taluvus astmaga patsientide hulgas oli hea. Esimeses metaanalüüsis, mis hõlmas 8 randomiseeritud uuringut kestusega 6-24 nädalat, näidati, et regulaarse kehalise aktiivsusega isikute rühmas suurenes maksimaalne hapnikutarbimisvõime keskmiselt 4,92 ml/kg/min (95% CI 3,98-5,87 ml/kg/min) võrra võrreldes kontrollrühmaga (31). Teine metaanalüüs hõlmas 2 randomiseeritud uuringut kestusega 2 kuud ja 3 kuud ning regulaarse kehalise aktiivsusega isikute rühmas suurenes maksimaalne hapnikutarbimisvõime keskmiselt 3,66 ml/kg/min (95% CI 3,44-3,88 ml/kg/min) võrra võrreldes kontrollrühmaga (32). Mõlemas süstemaatilises analüüsis ei olnud mõõdikute heterogeensuse tõttu võimalik metaanalüüsida erinevate uuringute andmeid elukvaliteedi ja astma kontrolli kohta, kuid elukvaliteedi paranemist ja astma sümptomite vähenemist registreeriti enamikus üksikuuringutes.

Kahes süstemaatilises ülevaates hinnati kaalulangetamise mõju astmale ning metaanalüüsitavaid andmeid ei leitud (33). Üksikute uuringute tulemused on näidanud, et kaalulangetamise tagajärjel võib väheneda hooravimite kasutus ning paraneda astma sümptomskoor, kuid uuritavate arv on väike ning uuringute läbiviimisel on esinenud metodoloogilisi puudujääke. Astma korral kehtivad üldised tervisliku toitumise soovitusel.

Kodukeskkonna mitmekülgne parandamine on andnud soodsaid tulemusi astma diagnoosiga lastel (34), täiskasvanute kohta vastavaid andmeid seni ei ole (18). Koduloomaallergeenidest hoidumise mõjust astma kulule on seni väga vähe andmeid (35).

Tolmulesta ekspositsiooni vähendamise erivõtteid analüüsiv süstemaatiline ülevaade (19) hõlmas 55 uuringut kokku 3121 uuritavaga: neist 37 uuringut käsitles füüsikalisi sekkumisi (sh 26 uuringut käsitles spetsiaalsete madratsikatete kasutamist ning ülejäänud uuringud muid võtteid, nagu spetsiaalsete õhufiltrite kasutamist ventilatsioonisüsteemides, tugeva imemisvõimega tolmuimejate kasutamist, madratsite ja vaipade puhastamist kuuma auruga jne), 10 uuringut keemilisi sekkumisi (madratsite ja vaipade töötlemist akaritsiididega) ja 8 uuringut füüsikaliste ja keemiliste sekkumiste kombineerimist. Nimetatud erivõtetel ei olnud astma kontrollile olulist mõju. Samuti ei ole leitud, et tolmuuuestatundlikel inimestel oleks erinevatest õhuniiskuse vähendamise võtetest kasu (36). Patsiendile on vastavad sekkumised kallid, seepärast otsustas tööriühm anda tugeva negatiivse soovitusena tolmuuuesta ekspositsioonile suunatud erivõtete kasutamisele.

Kodukeskkonna korrashoiuks piisab tavapärasest koristamisest ja hügieenivõtetest.

13		Astma patsiendil soovitage hoiduda hingamisteede ärritajatest ja teadaolevatest allergeenidest. <i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i>
14		Astma patsiendile ärge soovitage tolmuuuesta ekspositsiooni vähendamiseks erivõtteid (keemilised võtted, spetsiaalsed madratsikatted jne), sest need ei leevenda tolmuuuestatundlikel inimestel astma kulgu. <i>Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
15		Astma patsiendil võite kasutada gripivaktsiini. <i>Nõrk soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>


Gripivaktsiini tõhusust ja ohutust astmahaigetel on analüüsitud kahes süstemaatilises ülevaates: Cochrane'i süstemaatilises ülevaates (37) ja WHO gripivaktsiini alusdokumendi soovitusel olevas tõendusmaterjali ülevaates (38). Nende ülevaadete alusel ei ole uuritud gripivaktsiini tõhusust astma täiskasvanutel. Gripihooaja vältel ei ilmnenu vaktsineeritud astmahaigetel lastel platseeborühmaga võrreldes astma ägenemiste tekkimises olulisi erinevusi. Gripivaktsiini ohutust astmahaigetele on uuritud nii lastel kui ka täiskasvanutel ning astma ägenemiste sagenemist inaktiveeritud gripivaktsiini manustamise järgselt ei ole leitud.

Gripivaktsiini tõhusust grippi haigestumise ennetamiseks krooniliste haigusteta täiskasvanute hulgas on analüüsitud mitmetes süstemaatilistes ülevaadetes (39 40, 41, 42, 43) ning koostatud on ka süstemaatiliste ülevaadete kokkuvõte (44). Nende andmete alusel on gripivaktsiinid mõõdukalt tõhusad ennetamaks grippi haigestumist, kusjuures erinevate süstemaatiliste uuringute hinnangud trivalentsete inaktiveeritud gripivaktsiinide tõhususele on sarnased: erinevatel gripihooaegadel hoitakse vaksineerimise teel täiskasvanute hulgas ära keskmiselt 59% (95% CI 51–67%) kuni 67% (95% CI 55–76%) laboratoorselt kinnitatud gripijuhtudest (44).

Farmakoloogiline ravi

Astma farmakoloogilise ravi eesmärgiks pole mitte ainult sümptomite leevendamine, vaid hea kontrolli saavutamine astma üle võimalikult väheste ravi kõrvaltoimete hinnaga. Astma farmakoloogiline ravi jaguneb püsiraviks, mida kasutatakse regulaarselt astma kontrolli all hoidmiseks, ning hooraviks, mida kasutatakse astmahoo kiireks leevendamiseks vastavalt vajadusele. Astma farmakoloogilise ravi korral on väga oluline ravimite inhalatsioonitehnika õpetamine ning patsiendile sobiva inhalatsioonivahendi valik, kas pulberinhalaator või aerosoolinhalaator (vajadusel koos vahemahutiga). Mitmetes ülevaadetes on näidatud, et aerosoolinhalaatoriga manustatud ravimid ja pulberinhalaatoriga manustatud ravimid on sarnase kliinilise tõhususega (45, 46, 47, 48). Astma farmakoloogilise ravi alustamisel lähtutakse astma raskusastmest (**tabel 1**).

Vahelduva astmaga patsiendi farmakoloogiline ravi

16		Vahelduva astmaga patsiendile määrake hooraviks inhaleeritava glükokortikosteroidi väikse annuse ja formoterooli kombinatsioon. <i>Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste</i> [AJAKOHASTATUD 2020]
----	---	---

Vastuseks küsimusele, kas astma ravi alustada püsi- või hooravi või nende kombinatsiooniga, leiti teadusuuringud, milles oli võrreldud püsiravi mõjusust platseeboga. Kuna uuritavad olid astmaga patsiendid, oli nii platseebo- kui ka püsiravi rühmas vajadusel lubatud hooravi. Vahelduva astmaga patsiendi ravi alustamine kombineeritud raviga, st püsiravi + hooravi vs hooravi aitas ära hoida rohkem astma ägenemisi (45, 46) ning vähendas hooravi kasutamise vajadust (45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52). Kõigi kaasatud allikate puhul on tegu randomiseeritud kontrollitud uuringutega ning tõendusmaterjali tase esitatud kliinilise küsimuse kontekstis varieerus väga madalast keskmiseni. Tõendusmaterjalina kasutatud uuringutes hinnati lisaks ka inhaleeritava glükokortikosteroidi väikse annuse ja keskmise annuse tõhusust võrreldes bronhilõõgastiga ja inhaleeritava glükokortikosteroidi (IKS) ning pikatoimelise β_2 -agonisti tulemuslikkust võrreldes bronhilõõgastiga. Mõlemal juhul nähti püsiravi ja hooravi kombinatsiooni kasutamise eeliseid.

Uuringute tulemuste ja kvaliteedihinnangute kokkuvõte on esitatud tõendusmaterjali kokkuvõtte tabelis nr 1.1. (vt www.ravijuhend.ee).


Tõendusmaterjalina kasutatud uuringute põhjal saab järeldada, et püsiravimi määramine juba kerge astma korral parandab patsiendi seisundit ning aitab vältida haiguse süvenemist. Ka rahvusvaheline ravijuhend GINA, mida Eesti kopsuarstid igapäevatööks kasutavad, andis 2019. aastal soovitus ravida vahelduvat astmat inhaleeritava glükokortikosteroidi ja formoterooliga (3). Tegu on astma farmakoloogilist ravi silmas pidades üsna suure ja olulise muudatusega, kuigi tõendusmaterjalile, mis käsitleks vahelduva astma ravi inhaleeritava glükokortikosteroidi ja formoterooliga, selles juhendis kuigivõrd viiteid ei olnud. Eesti ravijuhendi ajakohastamisel algselt kliinilist küsimust vahelduva astma käsitlemise kohta ei avatud ja seepärast eraldi teadusliku tõendusmaterjali otsingut sellele küsimusele vastuse saamiseks ei tehtud. Sekretariaat vaatas üle GINA allikad, kuid kuna sinna oli kaasatud uuringud, mille valimis olid ka alla 18-aastased isikud, siis need jäeti Eesti ravijuhendi koostamisel kõrvale.

Kuigi ravijuhendi ajakohastamise hetkeks ei ole põhjalikke uuringuid vahelduva astma ja inhaleeritava glükokortikosteroidi ning formoterooli kasutamise kohta avaldatud, leidis töörihm, et isegi kui soovitus tõendatuse aste on väga madal, võib praktilise kogemuse ja ülemaailmselt tunnustatud astma ravi taktika arengusuundadele tuginedes anda tugeva soovitus. Algses Eesti astma ravijuhendis on antud inhaleeritava glükokortikosteroidi ja formoterooli kasutamise kohta praktiline soovitus nr 31, milles soovitatakse seda kombinatsiooni kasutada hooravina mõõduka raskusega astmaga patsientidel. Kuna ka vahelduva astmaga patsiendil võib olla raskekujulisi ägenemisi, siis veendus töörihm, et antud kombinatsiooni kasutamine ei puuduta enam üksnes mõõduka või raskekujulise astmaga patsiente, vaid see on põhjendatud juba ka haiguse varasemas/kergemas astmes. Sooviti anda tugev soovitus, et rõhutada püsiravi kasutamise (lisamise) vajadust juba ka vahelduva astmaga patsiendi raviskeemi. Lisaks toetab tugeva soovitus andmist see, et vastavad ravimid on Eesti turul juba olemas, nende kasutamine on patsientidele tuttav ja mugav ning tugeva soovitusega ei seata ühtegi patsiendigruppi ebavõrdsesse olukorda.

Käesolev soovitus muudab kehtetuks algses ravijuhendis antud soovitus „Mõõduka raskusega sagedaste astmahoogudega patsiendile, kellel hooravi lühitoimelise β_2 -agonistiga ei anna tulemust, soovitage astmahoo leevendamiseks inhaleeritava glükokortikosteroidi ja kiiretoimelise β_2 -agonisti formoterooli kombinatsiooni. (nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste)“, mistõttu on see soovitus juhendi ajakohastamisel töörihma otsusel kustutatud.


Töörihma mõttekäigu kokkuvõtte koos vastava (tõendus)materjaliga on esitatud soovitus koostamise tabelis nr 1 (vt www.ravijuhend.ee).

Püsiva astmaga patsiendi farmakoloogiline ravi

17		Püsiva astmaga patsiendile määrake püsiravi ja hooravi. Tugev soovitus, madal tõendatuse aste
----	---	--


Astma püsiravi eesmärgiks on mitte ainult sümptomite leevendamine, vaid ka astma ägenemiste ennetamine ning kopsufunktsiooni säilitamine.

Metaanalüüsis, mis hõlmas aastatel 1990–2004 avaldatud randomiseeritud platseebovõrdlusega kliinilisi uuringuid kestusega 3 kuud kuni 3 aastat, näidati, et baasravi vähendab oluliselt astma ägenemiste riski (49). Selle metaanalüüsi andmetel osutus kõige tõhusamaks farmakoloogiliseks sekkumiseks baasravi inhaleeritavate glükokortikosteroididega, mis vähendas astma ägenemisi rohkem kui poole võrra võrreldes platseebo või lühitoimeliste β -agonistidega (RR 0,46; 95% CI 0,34–0,62); vähem tõhus oli baasravi leukotrieenireseptori antagonistidega (RR 0,59; 95% CI 0,49–0,71) ning pikatoimeliste β -agonistidega (RR 0,75; 95% CI 0,64–0,88). Baasravigil inhaleeritavate glükokortikosteroididega on haiguse kulgu oluliselt leevendav toime ka juhul, kui tegemist on kerge püsiva astmaga: 7241 patsienti hõlmanud platseebovõrdlusega kliinilises uuringus (nn START-uuring) näidati, et kerge püsiva astma korral on baasravi saanute hulgas tõsiseid astma ägenemisi oluliselt vähem kui platseeborühmas, vastavalt 33 ja 55 juhtu 1000 patsiendi kohta 3 aasta jooksul (HR 0,56; 95% CI 0,41–0,71) (53). Selle kohta, kas kerge püsiva astma korral võib püsiravisse pause teha, otsiti vastust Cochrane'i süstemaatilises ülevaates, mis hõlmas 6 uuringut kokku 1211 osavõtjaga (51). Selles ülevaates võrreldi pideva (igapäevase) ning vahelduva baasravi toimet kerge püsiva astma korral. Vahelduva baasravi korral kasutas patsient baasravi astma kontrolli halvenemisel 1–2 nädalase kuurina. Kuni 1-aastase jälgimisperioodi jooksul ei leitud püsiva baasravi ja vahelduva baasravi kasutajate vahel astma tulemusnäitajate osas olulisi erinevusi (suukaudset glükokortikosteroidravi vajavate või erakorralist arstiabi vajavate ägenemiste esinemine, kontrollitud astmaga päevade osakaal jälgimisperioodi jooksul, hooravi kasutamise vajadus, PEF-i muutus võrreldes baastasemega, uuringust väljalangejate osakaal). Selle kohta, kas pikaajaliselt vahelduvat baasravi saavatel patsientidel võib kopsufunktsioon võrreldes pidevat baasravi saavate patsientidega halveneda, on andmeid vähe (54, 55, 56).

18		<p>Püsiva astmaga patsiendile, kelle püsiravi ei sisalda formoterooli, määrake hooraviks lühitoimeline β2-agonist.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>
----	---	--

Seni on vahelduva ja püsiva astma hooravina enamasti kasutatud lühitoimelist β 2-agonisti. Kuna ravisoovitused on muutunud ja hooraviks määratakse ka inhaleeritava glükokortikosteroidi ja formoterooli kombinatsiooni, on tööühma hinnangul oluline märkida, et kui patsiendile on määratud nimetatud kombinatsioon, siis see täidab nii püsiravi kui ka hooravi ülesannet ja eraldi ravimit hooraviks ei määrata. Lühitoimelist β 2-agonisti kasutatakse juhul, kui patsiendi raviskeem formoterooli ei sisalda.

Püsiravi korral kasutatakse astmelist lähenemist: alustatakse võimalikult madala astme (üldjuhul esimese astme) püsiraviga. Kui madalama astme baasraviga ei õnnestu saavutada head kontrolli astma üle, soovitatakse kõrgema astme püsiravi (vt ravialgoritmi, **lisa 2**). Kui püsiraviga on astma püsivalt hästi kontrollitud, soovitatakse üleminekut madalama astme püsiravile, vt soovitus 43.

19		<p>Püsiva astmaga patsiendil, kellel ei esine obstruktsiooni, alustage astma püsiravi väikses annuses inhaleeritava glükokortikosteroidiga.</p> <p><i>Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>
----	---	---

Kõigile püsiva astmaga patsientidele tuleb määrata astma kontrolli all hoidmiseks ja ägenemiste ennetamiseks püsiravi (vt soovitus nr 17) Astma ravis on välja kujunenud astmelise ravi printsiip ehk püsiravi alustatakse madalaima astme püsiraviga (vt ravialgoritmi, lisa 2). Esimese astme ravim on inhaleeritav glükokortikosteroid (IKS). Tööühm soovib teada, kas optimaalne on ravi alustada madalaima võimaliku annusega või tasub patsiendi ravi alustada juba ravimi suurema annusega.

Tõendusmaterjalina kasutatud 5 randomiseeritud kontrollitud uuringust (n=1534) selgus, et tuleks eelistada IKS väikse annuse kasutamist platseebole, kuna püsiravi korral vähenes statistiliselt olulisel määral hooravi kasutamise vajadus [MD = 0,76 (1,23 kuni 0,29)] (45, 47, 48, 49, 50). IKS keskmise annuse võrdluses platseeboga


(2 uuringut, n=220) ei tule aga välja kummagi ravi eelised [MD=-2,16 (-4,49 kuni 0,17)] (48, 57). Uuringutes oli hinnatud ka muid tulemusnäitajaid nagu hooravi päevane ja öine kasutamine, põletike esinemine, ägenemiste esinemine ning ka nende põhjal selgus, et püsiravi (vajadusel koos hooraviga) annab paremaid tulemusi kui üksnes hooravi.

Kemp jt uuringust (n=184; hindamine 12. nädalal) selgus IKS keskmise annuse ja IKS väikse annuse võrdlumisel, et IKS keskmise annuse korral hooravi tarvitamise vajaduses (puffs/day) statistiliselt olulisel määral ei suurenenud [MD=0,44 (-1,78 kun 2,66)] (48). Samas uuringus hinnati lisaks ka hommikusi PEF-meetria väärtusi ning leiti, et statistiliselt oluliselt paremad tulemused saadi IKS keskmise annuse puhul [MD=32,3 (14,33 kuni 50,07)]. Samast uuringust n=207; hindamine 12 nädalal) FEV1 (L) alusel aga IKS keskmise annuse eelis ei tulnud välja [MD=0,14 (-0,01 kuni 0,29)] (48). Pedersen jt uuringust (n=58; hindamine 9 kuul) IKS suure annuse vs IKS väikse annuse mõju võrdlemisel FEV1 (%) põhjal IKS suure annuse eelised väikse annuse ees statistiliselt oluliseks ei osutunud [MD=8 (-18,77 kuni 34,77)] (58). Tõendusmaterjali tase varieerus antud kliinilise küsimuse kontekstis väga madalast keskmiseni.

Uuringute tulemuste ja kvaliteedihinnangute kokkuvõtte on esitatud tõendusmaterjali kokkuvõtte tabeli nr 1.1 ja 1.2. (vt www.ravijuhend.ee).


Kuigi tõendusmaterjali põhjal ei saa selgelt öelda, kas ravi tuleks alustada inhaleeritava glükokortikosteroidi väikse, keskmise või suure annusega, otsustas töörühm, et kuna kliiniliselt olulisi eelised IKS suurematel annustel väiksema ees ei ole, siis tuleks ravi alustada madalaima võimaliku annusega ehk siis väikse annusega (vt tabel 2).

Töörühma mõttekäigu kokkuvõtte koos vastava (tõendus)materjaliga on esitatud soovituselise koostamise tabelites nr 1.1 ja 1.2 (vt www.ravijuhend.ee).

20		<p>Püsiva astmaga patsiendil hingamisteede viirusinfektsiooni foonil tekkinud astma ägenemisel võite tema püsiravis suurendada inhaleeritava glükokortikosteroidi annust (väiksest keskmiseni).</p> <p>Praktiline soovitus</p> <p>[UUS 2020]</p>
----	---	---

Ravijuhendi ajakohastamisel eraldi teaduslikku tõendusmaterjali viirusinfektsiooni foonil tekkinud astma ägenemise farmakoloogilise ravi kohta ei otsitud, kuid töörühm soovis anda selle kohta praktilise soovitus. Töörühma hinnangul tasub esimese variandina sellises olukorras suurendada inhaleeritava glükokortikosteroidi annust, mitte vahetada ravimrühma. Sama ravimi annuse tõstmine on patsiendile mugav, kuna tal on vastav ravim, sh vastava inhalaatori kasutamine, juba tuttav ja ravim olemas. Viirusinfektsioonist paranedes ja selle foonil tekkinud astma ägenemise ägenemise möödumisel on patsiendil lihtne tagasi minna algse raviskeemi juurde.

Antud soovitus juures jääb kehtima ka soovitus kasutada vajadusel püsiravile lisaks hooravi lühitoimelise β_2 -agonistiga. Sellisel juhul on patsiendil kaks erinevat inhalaatorit. Tänapäeval kasutatakse järjest enam aga kombinatsioonravimit, mida võetakse nii astma püsiraviks kui ka hooraviks. Inglisekeelsest väljendist “maintenance and reliever therapy” tulenevalt nimetatakse vastavat raviviisi MART-raviskeemiks. Head vastet MART-’le eesti keeles ei ole, aga kuna selle kasutamine on arstkonnas niivõrd levinud ja lisaküsimusi ei tekita, pole tööühma hinnangul mõistlik uut (tõlke)terminit ka luua. MART-raviskeemis kasutatakse inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise β_2 -agonisti fikseeritud annustega kombinatsioonravimit astma püsiraviks ning astma sümptomite halvenemise korral hooraviks lühitoimelise β_2 -agonisti asemel sama kombinatsiooni lisaannuseid.

21		<p>Püsiva astmaga patsiendil, kellel esineb obstruktsioon, kaaluge astma ravi alustamist väikses annuses inhaleeritava glükokortikosteroidi ja formoterooli kombinatsiooniga MART-skeemi kohaselt.</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>
----	---	--

Tõendusmaterjalina kasutatud uuringutes oli võrreldud MART-raviskeemi mõjusust (IKS ja pikatoimeline β_2 -agonist püsiravi ja hooravina) tavapärase (IKS ja pikatoimelise β_2 -agonist püsiravina + bronhilõõgasti hooravina) raviskeemi.

MART-raviskeemi eelised tulid välja hooravi vajaduse vähenemise: MD=-0,15 (-0,19 kuni -0,11) (5 randomiseeritud kontrollitud uuringut, n=9983; jälgimisperiood 11-12 kuud) (45, 59, 60, 61, 62, 63), astma ägenemiste vähenemise: RR=0,66 (0,60 kuni 0,72) (7 randomiseeritud kontrollitud uuringut), n=11653;

jälgimisperiood 6-12 kuud) (45, 59, 60, 61, 62, 63, 64) ja hospitaliseerimise arvu vähenemise: $RR=0,34$ (0,20 kuni 0,59) (3 randomiseeritud kontrollitud uuringut, $n=4095$; jälgimisperiood 6-12 kuud) (59, 60, 61) põhjal. Uuringute andmeil paranes ka astma kontroll (AKT põhjal): $MD=-0,11$ (-0,14 kuni -0,08) (5 randomiseeritud kontrollitud uuringut, $n=8470$; jälgimisperiood 6-12 kuud) (59, 60, 61, 62, 63), kuid patsientide elukvaliteedi osas (mõõdikuks AQLQ) uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei leitud: $MD=0,03$ (-0,07 kuni 0,13) (1 randomiseeritud kontrollitud uuring, $n=2143$; jälgimisperiood 12 kuud) (63). Samuti ei esinenud uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust hormoonravi (suukaudse) kasutamise vajaduse osas: selle kasutajate osakaal kontrollrühmas oli küll väiksem, kuid erinevus uuringurühmade vahel ei olnud statistiliselt oluline: $MD=21,6$ (-199,38 kuni 242,58) (1 randomiseeritud kontrollitud uuring, $n=303$; jälgimisperiood 6 kuud) (61), samuti ei esinenud statistiliselt olulist erinevust kliiniliselt väljendunud põletike esinemises: $RR=1,05$ (0,89 kuni 1,24) (3 uuringut, $n=6164$; 12 kuud) (45, 59, 62). Atienza jt ($n=2091$; 12 kuud) uurisid patsientide suremust, kuid ka sealne erinevus uuringurühmade vahel ei osutunud statsitiliselt oluliseks: $RR=0,99$ (0.06 kuni 15.86) (59).


Tõendusmaterjali tase varieerus antud kliinilise küsimuse kontekstis madalast kõrgeni.

Uuringute tulemuste ja kvaliteedihinnangute kokkuvõtte on esitatud tõendusmaterjali kokkuvõtte tabelis nr 1.4 (vt www.ravijuhend.ee).

Teadusliku tõendusmaterjali põhjal ei saa MART-raviskeemi kindlalt nn tavapärasele raviskeemile eelistada ja seepärast andis töörihm tingimusliku (nõrga) soovitus. Sageli on patsiendid harjunud püsi- ja hooravi eraldi kasutama, kuigi MART kombinatsioonravim on Eesti ravimiturul olnud juba mõnda aega ja selle määrajate ning tarvitajate arv on aja jooksul suurenenud. Kuna tegu on ühe inhalaatoriga, siis ka töörihma kuulunud patsientide esindaja hinnangul võib see olla patsiendile käepärasem kasutada. Pearingst saab patsiendi eelistusi ja (ravi) vajadusi arvesse võttes koos otsustada, kas kasutada ravimeid kombinatsioonis või eraldi.

Neile patsientidele, kellele MART-raviskeemiga ravi alustamine ei sobi, kuid kelle püsiravis on näidustatud teise pikatoimelise ravimi lisamine, soovitab töörihm inhaleeritavale glükokortikosteroidile lisada pikatoimeline β_2 -agonist.

Töörihma mõttekäigu kokkuvõtte koos vastava (tõendus)materjaliga on esitatud soovituselise koostamise tabelis nr 1.4 (vt www.ravijuhend.ee).

22		<p>Püsiva astmaga patsiendil, kellel esineb obstruktsioon, kaaluge astma püsiravi alustamist väikses annuses inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β2-agonistiga.</p> <p><i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>
----	---	---

Soovituse andmisel tugineti tõendusmaterjalile, milles oli võrreldud IKS-i ja pikatoimelise β 2-agonisti kombinatsiooni IKS-i väikse ning keskmise annusega. Samuti oli hinnatud IKS-i ja pikatoimelise β 2-agonisti kombinatsiooni ja leukotrieeni retseptori antagonistiga (LTRA) mõjuerisusi. Mõju vaadeldi erinevate tulemusnäitajate osas.

IKS-i ja pikatoimelise β 2-agonisti mõjusust tuli IKS-i väikse annusega võrrelduna välja uurida kasutamises (puffs/day) MD=-0,22 (-0,32 kuni -0,11) (4 randomiseeritud kontrollitud uuringut, n=1806; jälgimisperiood 6 kuud) (45 47 65 66) ja hooravimi vabade päevade OR=1,79 1,12 (1,12 kuni 2,84) 1 uuring, n=289; jälgimisperiood 12 nädalat) (52) osas. Statistiliselt olulised tulemused tulid aga välja ka teiste (töörühma esmajoones otseselt mitte huvitanud) tulemusnäitajate (PEF, FEV1(%) ja FEV1(L)) põhjal. Samas osutus Beasley jt (n=445; jälgimisperiood 52 nädalat) uuringu põhjal statistiliselt oluliselt mõjusamaks astma kontrolli (ACQ) MD=0,14 (0,05 kuni 0,23) ja ägenemiste esinemise RR=0,44 (0,20 kuni 0,96) põhjal ravi ainult IKS-i väikse annusega (67). Viimase tulemusnäitaja osas üks teine, O'Byrne jt poolt koostatud, peaaegu sama suure valimiga (n=459) ning pika jälgimisperioodiga uuring ei kinnita IKS'i väikse annuse tõhusust kombineeritud ravi ees: RR=1,24 (0,78 kuni 1,99) (45). Samuti ei ole leitud põletike esinemises uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust: RR=1,98 (0,82 kuni 4,77) (1 randomiseeritud kontrollitud uuring, n=535; jälgimisperiood 24) (47). Võrreldes IKS-i ja pikapikatoimelise β 2-agonisti kombinatsiooni IKS-i keskmise annusega ei saa samuti selgelt üht teisele eelistada. Statistiliselt oluline erinevus selgus IKS-i ja pikapikatoimelise β 2-agonisti kombinatsiooni võrdluses viimase kasuks hooravi vabade ööde põhjal: RR=1,76 (1,19 kuni 2,60) (1 uuring, n=362; 12 nädalat) (68), samas hooravi vabade päevade osas uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei nähtud: RR=1,56 (0,99 kuni 2,44) (1 uuring, n=362; 12 nädalat) (68). Samas ilmnesid IKS-i ja pikapikatoimelise β 2-agonisti kombinatsiooni eelised aga hommikuse PEF-i põhjal (uuringurühmade vaheline erinevus oli statistiliselt oluline).


Esmase püsiravi valiku osas saab IKS-i ja pikapikatoimelise β 2-agonisti kombinatsiooni eelistada LTRA-le. 12- nädalase uuringu põhjal oli kõrgem elukvaliteedi (AQLQ) skoor IKS-i ja pikapikatoimelise β 2-agonisti kombinatsiooni uuringrühmas: MD=-0,5 (-0,74 kuni -0,26) (1 randomiseeritud kontrollitud uuring, n=354) (69), samuti oli selles uuringrühmas hooravi kasutamise (puffs/day) vajadus väiksem: MD=1,4 (0,99 kuni 1,81) (2 uuringut, n=780; 12 nädalat) (69, 70).

Tõendusmaterjali tase varieerus antud kliinilise küsimuse kontekstis väga madalast mõõdukani.

Uuringute tulemuste ja kvaliteedihinnangute kokkuvõtte on esitatud tõendusmaterjali kokkuvõtte tabelis nr 1.2 (vt www.ravijuhend.ee).


Võttes arvesse tõendusmaterjali ja tuginedes praktilisele kogemusele andis töörihm tingimusliku (nõrga) soovitus. Need patsiendid, kellel esineb obstruktsioon, võivad saada astma kiiremini kontrolli alla, kui ravi alustada IKS'i ja pikatoimelise β 2-agonistiga, mitte üksnes IKS-iga. Perearst peaks lisaks patsiendi seisundi hindamisele võtma arvesse ka tema (ravi)elistusi.

Töörühma mõttekäigu kokkuvõtte koos vastava (tõendus)materjaliga on esitatud soovituselise koostamise tabelis nr 1.2 (vt www.ravijuhend.ee).

23		<p>Astmaga patsiendil ärge kasutage pikatoimelisi β2-agoniste monoterapiiana ei püsiraviks ega hooraviks. Pikatoimelised β2-agonistid sobivad ainult kombineeritud raviks koos inhaleeritava glükokortikosteroidiga.</p> <p><i>Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>
----	---	---

Senised uuringud on näidanud, et monoterapia pikatoimeliste β 2-agonistidega (ilma inhaleeritavate glükokortikosteroidideta) võib põhjustada ohtlikke kõrvaltoimeid. Ühes metaanalüüsis (71), mis hõlmas 19 platseebovõrdlusega uuringut kokku 33 826 osavõtjaga, selgus, et pikatoimeliste β 2-agonistide kasutamine monoterapiiana ilma kaasuva IKS-ravita suurendab nii haiglaravi vajadust (OR 2,6; 95% CI 1,6–4,3) kui ka astma selliste ägenemiste tekkimist, mille raviks oli vaja rakendada kopsude kunstlikku ventilatsiooni (OR 1,8; 95% CI 1,1–2,9). Haiglaravi vajadus suurenes nii salmeterooli (OR 1,7; 95% CI, 1,1–2,7) kui ka formoterooli (OR 3,2; 95% CI 1,7–6,0) monoterapiat saanud patsientide hulgas. Pikatoimeliste β 2-agonistidega monoterapiat saanute hulgas oli oluliselt rohkem astmaga seotud surmajuhtusid (OR 3,5; 95% CI 1,3–9,3).

Astmast tingitud surmajuhtude tõusu täheldati pikatoimeliste β 2-agonistidega monoterapiat saanute hulgas ka Cochrane'i 2007. a süstemaatilise ülevaate andmetel (72): selle andmetel lisandus üks surmajuhtum iga 1250 [95% CI 700–10 000] patsiendi kohta, kes oli saanud 6 kuu pikkust monoterapiat. Kolmandas süstemaatilises ülevaates (73) näidati samuti astmast tingitud surmajuhtude mõningast tõusu pikatoimeliste β 2-agonistidega monoterapiat saanute hulgas (RR 3,83; 95% CI 1,21–12,14). Seevastu nende patsientide hulgas, kes said pikatoimelisi β 2-agoniste samaaegselt inhaleeritavate glükokortikosteroididega (kombinatsioonravi), ei olnud suurem suurus, ning neil esines oluliselt vähem astma ägenemisi (RR 0,73; 95% CI, 0,67–0,79) ning hospitaliseerimisi (RR 0,58; 95% CI, 0,45–0,74) kui IKS-monoterapiat saanutel.


24		<p>Püsiva astmaga patsiendile, kellele püsiravi inhaleeritava glükokortikosteroidi väikse annuse ja pikatoimelise β2-agonistiga kõrvaltoimete tõttu ei sobi, võite püsiraviks määrata inhaleeritava glükokortikosteroidi keskmises annuses.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p> <p>[UUS 2020]</p>
----	---	--

Neil patsientidel, kellele astma püsiravis pikatoimeline β 2-agonist ravimrühma kõrvaltoimete tõttu ei sobi, kaalus töörihm IKS-i määramist suuremas annuses (nt väiksema annuse asemel keskmises annuses). Uuringuid, kus oleks arvestatud kõrvaltoimete esinemist, eraldi ei leitud. Greening jt uuringu (74) põhjal saab öelda, et arvesse võttes haiguse ägenemise sagedust: RR=0,89 (0,48 kuni 1,64) ning hospitaliseerimise vajadust: OR=6,96 (0,12 kuni 350,27), ei saa eelistada IKS-i väikse annuse ja pikatoimelise β 2-agonisti kombinatsiooni IKS-i keskmisele annusele.

Seega, olenemata kõrvaltoimete esinemise võimalusest, võib määrata patsiendile ravi nii IKS-i väikse annuse ja β 2-agonistiga kui ka IKS-i keskmise annusega. Tuginedes praktilisele kogemusele soovitas töörihm esmalt proovida ravi IKS-i keskmise annusega, mitte lisada raviskeemi järgmist ravimit (vt soovitus 25). Töörihm lähtus printsiipidest, et esmalt tasub proovida vähimat toimivat ravimannust ja kõrvaltoimete esinemisel mitte koheselt lisada uut ravimrühma, vaid proovida juba määratud ravimi annuse suurendamist. Kui patsiendile on välja kirjutatud IKS-i ja pikatoimelise β 2-agonisti retsept ning ravi alustades selgub, et pikatoimeline β 2-agonist ei sobi, on patsiendi jaoks mugavam ja odavam jätkata ravi juba välja ostetud ravimiga ehk IKS-ga.

Töörühma mõttekäigu kokkuvõte koos vastava (tõendus)materjaliga on esitatud soovituselise koostamise tabelis nr 1.2 (vt www.ravijuhend.ee).

Vt ka soovituselise 25 selgituse lõpus töörühma kokkuvõtet ravivaliku tegemise kohta.

25		<p>Püsiva astmaga patsiendile, kellele püsiravi inhaleeritava glükokortikosteroidi väikse annuse ja β2-agonisti kombinatsiooniga kõrvaltoimete tõttu ei sobi, võite püsiraviks määrata inhaleeritava glükokortikosteroidi väikse annuse ja leukotrieeni retseptori antagonistid.</p> <p><i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>
----	---	--

Töörühm soovis saada teada, millise ravimiga ravi alustada, kui pikatoimeline β 2-agonist kõrvaltoimete tõttu ei sobi ning ravi inhaleeritava glükokortikosteroidi keskmise annusega ei ole tulemust andnud.

Kaasatud tõendusmaterjali hulgas osutus ravikombinatsioon pikatoimelise β 2-agonistiga mõjusamaks vaid kahe tulemusnäitaja põhjal: hooravi päevane kasutamine (puffs/day): MD 0,41 (0,39 kuni 0,44) (3 randomiseeritud kontrolluuringut, n=2099; jälgimisperiood 12-104 nädalat) (75, 76, 77) ja hooravi vabad päevad: OR=0,77 (0,61 kuni 0,97) (1 uuring, n=725; jälgimisperiood 12 nädalat) (78). Ülejäänud tulemusnäitajate (hospitaliseerimise arv, põletike ja ägenemiste esinemine, astma kontroll, elukvaliteet, hooravi öine kasutamine, hooravi vabad päevad) põhjal ei saa üht ravimrühma teisele eelistada (75, 76, 77, 78, 79). Tõendusmaterjali tase varieerus antud kliinilise küsimuse kontekstis väga madalast mõõdukani.


Uuringute tulemuste ja kvaliteedihinnangute kokkuvõtte on esitatud tõendusmaterjali kokkuvõtte tabelis nr 1.2 (vt www.ravijuhend.ee).

Võttes kokku kaks eelnevat soovituselise (soovitused 24 ja 25) saab öelda, et arsti ja patsiendi vaheliseks otsuseks jääb, kas valida ravi glükokortikosteroidi keskmise annusega või kasutada kahte ravimit (IKS + LTRA). Töörühm leidis, et ravi tasub alustada väikseima ravimite kogusega, aga kui see ei anna tulemust või ei sobi, lisada juurde teine ravim (LTRA).


Töörühma mõttekäigu kokkuvõte koos vastava (tõendus)materjaliga on esitatud soovituselise koostamise tabelis nr 1.2 (vt www.ravijuhend.ee).

Astma ravi tiitrimine

Selle kohta, kui kaua tuleb püsiravi saaval astmaga patsiendil jälgida püsiravi toimet enne järgmise astme püsiravi soovitamist ning kui kaua peab olema püsinud astma hea kontroll, et soovitada püsiravi vähendamist, juhendi koostamisel (tõendusmaterjali otsinguil) randomiseeritud kontrollitud uuringuid ei leitud. Töörühm jõudis otsusele, et kui püsiravil ei ole ühe kuu jooksul andnud märkimisväärset (soovitud) tulemust, tuleks kõigepealt hinnata patsiendi inhalatsioonitehnikat, ravisoostumust ja eksponeeritust astmat ägestavatele teguritele ning seejärel vajadusel soovitada järgmise astme püsiravi.

26		<p>Püsiva astmaga patsiendile, kellel astma ei ole esmase püsiraviga kontrolli alla saadud, suurendage inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β2-agonisti kombinatsioonis inhaleeritava glükokortikosteroidi annust.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>
----	---	---

Nagu astma ravi tiitrimise peatüki alguses juba öeldud, tuleks esmalt, enne uue ravimrühma lisamist, proovida saavutada astma kontroll juba varasemalt määratud ravimi suurema annusega. Nii ei ole arstil põhjust patsiendile uut ravimit määrata ning patsient saab kiiremini korrigeeritud ja loodetavasti tulemuslikumat ravi alustada.

27		<p>Püsiva astmaga rasedal patsiendil, kellel ei esine obstruktsiooni ja inhaleeritava glükokortikosteroidi väikse annusega ei ole saavutatud astma kontroll, eelistage püsiraviks inhaleeritava glükokortikosteroidi annuse suurendamist (väiksest keskmiseni) inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β2-agonisti kasutamisele.</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p> <p>[UUS 2020]</p>
----	---	---

Käesoleva ravijuhendi ajakohastamisel avati küsimus kroonilistel haigetel astmaravi tiitrimise kohta, kuna algses juhendis ei antud soovitusi ühe kliinilises küsimuses nimetatud patsientide rühma ehk rasedate ravi kohta. Raseda astmahaige käsitluses ei ole siiani olnud ühest praktikast, kes tegeleb astmaga

rasedaga. Vastavateemalise tõendusmaterjali läbivaatamisel selgus, et raseda astmahaige käsitlese üks olulisemaid soovitusi on astmaravi jätkamine. Tihti kardavad rasedad astmaravi jätkata, kuid ravimite ärajätmise tagajärjed võivad olla lootele ja rasedale kahjulikumad kui ravimi(te) tarvitamine (80, 81). Eestis günekoloogid tavapäraselt astma diagnoosimise ja raviga ei tegele, kui naistekliinikus töötab sisearst, siis piirdub tema roll raseda astmaravis üldjuhul nõustamisega ravi jätkamise osas. Kui naisel tekib astma rasedusega seonduvalt, on vaja haigus diagnoosida nii nagu mistahes teisel patsiendil. Kui günekoloog suunab naise astma kahtlusel enamasti perearsti juurde, siis naistekliiniku sisearst pigem kopsuarsti vastuvõtule. Samas on patsiendi ravilooga enamasti kõige paremini kursis perearst, samuti on ooteaeg tema vastuvõtule lühem kui kopsuarsti juurde, mistõttu võiks astma diagnoosimise ja raviga (sh rasedal) tegeleda eelkõige perearst.

Astma ravi määramisel rasedale tuleks tugineda tavapärastele ravisoovitustele, kuid kui astmaga raseda patsiendi raviskeemi ei kuulu juba varasemalt pikatoimeline β_2 -agonist, siis ravi tiitrimisel tuleks eelistada IKS-i suurema annuse määramist.

Eltonsy jt kohortuuring (n = 1302) (82), mis uuris rasedaid, võrdles IKS-i väikse annuse ja pikatoimelise β_2 -agonisti kombinatsiooni IKS-i keskmise annusega ning IKS-i keskmise annuse ja pikatoimelise β_2 -agonisti IKS-i suure annusega. Uuriti ravimite tarvitamise mõju vääringute esinemisele ja selgus, et statistiliselt olulisi erinevusi uuringurühmade vahel ei esinenud: OR = 1,1; 95% CI 0,6 kuni 1,9 ning OR = 1,2; 95% CI 0,5 kuni 2,7.

Garne jt (83) uurisid oma metanalüüsis (3 kohortuuringut üldvalimiga n = 519 252) erinevate ravimite erinevaid kõrvaltoimeid ning ravimite mõju kõrvaltoimete tekkele kokkuvõtvalt. Vaid süsteemset steroidi kasutades esines lootel statistiliselt oluliselt enam vääringuid võrreldes selle mittekasutamisega:

- lühitoimeline β_2 -agonist vs mitte: OR = 1,21 (95% CI 1,07-1,37)
- pikatoimeline β_2 -agonist vs mitte: OR = 1,20 (95% CI 0,80-1,80)
- IKS vs mitte: OR = 1,19 (95% CI 0,98-1,43)
- kombinatsioon vs mitte: OR = 1,23 (95% CI 1,00-1,46)
- süsteemne steroid vs mitte: OR = 18,51 (95% CI 1,03-2,22)


Lisaks uuriti Murphy jt metaanalüüsis surnult sündide esinemist ning leiti, et IKS-i kasutamisel vs selle mittekasutamisel ei ole surnult sündide arvus erinevusi: RR = 0,77 (95% CI 0,50-1,18) (2 uuringut, n=15 443) (80).

Tõendusmaterjali tase varieerus antud kliinilise küsimuse kontekstis väga madalast madalani.

Uuringute tulemuste ja kvaliteedihinnangute kokkuvõtte on esitatud tõendusmaterjali kokkuvõtte tabelis nr 2 (vt www.ravijuhend.ee).

Töörühm andis nõrga soovitus, kuna raseda astmaga patsiendi käsitus on individuaalne ja kõigile ei saa anda ühtset ravisoovitust. Väga oluline on (nagu tegelikult kõigi astmaga patsientide puhul) ravi jälgimine, kuna raseduse käigus võib haiguse olemus muutuda.

Töörühma mõttekäigu kokkuvõtte koos vastava (tõendus)materjaliga on esitatud soovituselise koostamise tabelis nr 2 (vt www.ravijuhend.ee).

28		<p>Püsiva astmaga patsiendile, kellel inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β2-agonistiga ei ole saavutatud astma kontroll, lisage raviskeemi leukotrieenireseptorite antagonist.</p> <p><i>Tugev soovitus, madal tõendatuse aste</i></p> <p>[UUS 2020]</p>
----	---	---

Vastava kliinilise küsimuse jaoks eraldi tõendusmaterjali otsingustrateegiat välja ei töötatud. Vaadati läbi algse juhendi otsingusirve, millest kolme ravimrühma kasutamist hinnanud uuringud (kui tollasele kliinilisele küsimusele mittevastavad) tõendusmaterjali sünteesist välja olid jäetud.


Tehti ka ajakohasema tõendusmaterjali lisaotsing, mille tulemusena leiti üks väiksemahuline (n=58) allikas (84), mis võrdles IKS'i ja pikatoimelise β 2-agonisti kombinatsiooni IKS-i ja pikatoimelise β 2-agonisti ning LTRA kombinatsiooniga. Antud uuringust selgub LTRA lisamise eelis, kuna kolme ravimiga raviskeemi korral paranes patsientide elukvaliteet ($p=0,030$) ja vähenes astma ägenemiste esinemine ($p<0,05$).

Tõendusmaterjali tase antud kliinilise küsimuse kontekstis oli väga madal.

Uuringute tulemuste ja kvaliteedihinnangute kokkuvõtte on esitatud tõendusmaterjali kokkuvõtte tabelis nr 1.3 (vt www.ravijuhend.ee).




Kuigi tegu on vaid ühe uuringuga, mille tõendatuse aste hinnati väga madalaks, otsustas töörühm anda tugeva soovitus, sest kui kahe ravimiga raviskeem tulemust ei ole andnud, siis kolmanda ravimi lisamine on tavapärane ravi jätkamise võimalus. LTRA on perearstidele tuttav ravim ja seega ei põhjusta ravimi kombineerimine IKS-i ja pikatoimelise β_2 -agonistiga küsimusi. Tänu selle ravisammu lisamisele saavad perearstid ka keerukamatele astma patsientidele ravi määrata. Ära jääb ooteaeg kopsuarsti vadtuvõtule pääsemiseks ning tõenäoliselt saavutatakse astma kontroll niimoodi kiiremini.

Töörühma mõttekäigu kokkuvõtte koos vastava (tõendus)materjaliga on esitatud soovitus koostamise tabelis nr 1.3 (vt www.ravijuhend.ee).


29		<p>Püsiva astmaga patsient, kellel inhaleeritava glükokortikosteroidi, pikatoimelise β_2-agonisti ning leukotrieenireseptorite antagonistiga ei ole saavutatud astma kontroll, suunake kopsuarsti konsultatsioonile.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>
----	---	--

Algses ravijuhendis anti soovitus suunata patsient kopsuarsti konsultatsioonile siis, kui kahe ravimi kombinatsioon ei ole andnud soovitud ravitulemust. Praeguseks on perearstidel rohkem kogemust astma ravimite määramisel ja seepärast võib perearst töörühma hinnangul lisada raviskeemi kolmanda ravimina leukotrieenireseptori antagonist. Alles siis, kui LTRA lisamine mingil põhjusel ei ole võimalik, see ravim ei sobi või ei anna soovitud ravitulemust, tuleks patsient ravi korrigeerimiseks kopsuarsti vastuvõtule.

Astma ägenemise ravi


30		Astmaga patsiendi hooraviks kasutage lisaks püsiravile inhaleeritavat lühitoimelist β 2-agonisti salbutamooli või fenoterooli. Ööpäevane salbutamooli või fenoterooli annus ei tohi ületada 800 μ g. <i>Tugev soovitus, madal tõendatuse aste</i>
31		Püsiva astmaga patsiendile, kellel tekib astma ägenemine, määrake lisaks püsiravile süsteemne glükokortikosteroidravi ja vajadusel suunake patsient haiglaravile. <i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
32		Püsiva astmaga patsiendil, kes vajab astma ägenemise tõttu lisaks püsiravile süsteemset glükokortikosteroidravi, jätkake inhaleeritavat glükokortikosteroidravi. <i>Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

Lühitoimelised β 2-agonistid aitavad leevendada astma sümptomeid. Cochrane'i 2003. a. valminud ja 2009. a. üle vaadatud süstemaatilises ülevaates (85) võrreldi lühitoimeliste β 2-agonistide kasutamist kas ainult vajadusel või regulaarselt, ning regulaarsel kasutamisel kliinilisi eeliseid ei leitud. Cochrane'i süstemaatilises ülevaates (86) näidati, et astma tõsise ägenemise korral vähendab kiiresti alustatud süsteemne glükokortikosteroidravi hospitaliseerimiste vajadust. Samas ei tuvastatud kolmes randomiseeritud kontrollitud uuringus glükokortikosteroidide suukaudse ja parenteraalse manustamisviisi olulist erinevust astma ägenemise korral hingamisfunktsiooni näitajate (PEF või FEV1) paranemise osas (87, 88, 89). Astma raske ägenemise korral kasutatakse süsteemset glükokortikosteroidravi: 50 mg prednisolooni või 40 mg metüülprednisolooni ööpäevas tavaliselt 5–7 päeva jooksul. Kui süsteemse glükokortikosteroidravi kestus on lühem kui 2 nädalat, võib selle lõpetada koheselt ilma annuse järkjärgulise alandamiseta (90, 91, 92). Kahes Cochrane'i süstemaatilises ülevaates hinnati süsteemse ja inhaleeritava glükokortikosteroidravi samaaegset kasutamist astma ägenemise korral ning järeldati, et inhaleeritavat glükokortikosteroidravi ei ole vaja süsteemse glükokortikosteroidravi ajal katkestada (93, 94).


33		<p>Püsiva astmaga patsient, kellel ei ole maksimaalse talutava raviga saavutatud astma kontroll, suunake bioloogilise ravi vajaduse hindamiseks kopsuarsti konsultatsioonile.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p> <p>[UUS 2020]</p>
----	---	--

Kui perearst on püsiva astmaga patsiendile määranud raviks IKS-i ja pikatoimelise β_2 -agonisti ja LTRA, kuid astma ei ole kontrolli alla saadud, on järgmiseks sammuks patsient ravi korrigeerimiseks kopsuarsti juurde suunata. Kui kopsuarst korrigeerib patsiendi raviskeemi (sh annused), tuleb patsient üldjuhul taas perearsti juurde jälgimisele. Sellisel juhul peaks perearst järgmisel visiidil kindlasti taas ravitulemust hindama. Kui ka korrigeeritud raviga ei saada soovitud tulemust, on järgmiseks võimalikuks raviastmeks bioloogiline ravi. Bioloogilise raviga ei saa astmat välja ravida, kuid võib õnnestuda ära hoida või leevendada selle ägenemisi, vähendada haigusnähtusid. Bioloogilisele ravi sobivuse hindab ja vajadusel määrab selle kopsuarst.

Astma ja kaasuvad haigused



34		Astma ja südame-veresoonkonna haigusega patsiendi ravis pigem ärge kasutage mitteselektiivseid β -adrenoblokaatoreid. <i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i> [AJAKOHASTATUD 2020]
----	---	---

2014. a valminud astma juhendis anti kaks sarnase sisuga soovitus β -adrenoblokaatorite mittekasutamise kohta astma diagnoosiga patsientidel, kellel on kaasuv krooniline südame-vereoonkonna haigus. Töörühma hinnangul vajasisid need soovitused läbivaatamist. Kuna 2019. aasta septembris kinnitati ajakohastatud Eesti ravijuhend “Täiskasvanute kõrgvererõhktõve käsitlemine esmatasandil” (95), siis käesoleva juhendi ajakohastamisel sel teemal eraldi tõendusmaterjali ei otsitud. Soovituse andmisel tugineti kõrgvererõhktõbe käsitleva juhendi soovitusel (vt ravijuhendi “Eesti kõrgvererõhktõve ravijuhend” soovitus 35 ja selle tõendusmaterjali).

35		Müokardi infarkti järgselt võite astmaga patsiendil teiseseks ennetuseks ja südamepuudulikkuse raviks kasutada kardioselektiivseid β -adrenoblokaatoreid. <i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i>
----	---	--

Suurtest vaatlusuuringutest on saadud tõendeid, et kardioselektiivsete β -adrenoblokaatorite kasutamine astma- ja KOK-haigetel ägeda müokardi infarkti ravis vähendab oluliselt suremust (OR 0,52; 95% CI 0,45–0,60) (88, 89). Nendel kerge ja mõõduka astmaga patsientidel, kellele müokardi infarkti järgselt määrati ravi kardioselektiivsete β -adrenoblokaatoritega, vähenes suremus ühe aasta jooksul peale infarkti võrreldes nendega, kellele seda ravi ei määratud (RR 0,82; 95% CI 0,73–1,00), samas raske astmaga patsientide hulgas olulist erinevust ei ilmnenud (96). Cochrane'i süstemaatilises ülevaates (97) järeldati, et kerge või mõõduka astmakorral kardioselektiivsed β -adrenoblokaatorid hingamisfunktsiooni häireid esile ei kutsu: FEV1 nende kasutamise järgselt oluliselt ei muutunud, sümptomite tekkeriskis olulist erinevust ei olnud (riskierinevus 0,01 (95% CI –0,02 kuni 0,04)), hooravi vajadus oluliselt ei muutunud (annuseid patsiendinäda kohta –0,11 (95% CI –6,75 kuni 6,54)).

Astmaga patsientidele, kes kaasuvast skeleti-lihassüsteemi haigusest tingituna peavad kasutama valuraviks ravimeid, on siiani soovitatud paratsetamooli, kuna see enamasti ei põhjusta astma ägenemist. 2019. aastal kinnitati ravijuhend “Alaseljavalu diagnostika ja ravi esmatasandil” ning sealse juhendis uuriti ka valuvaigistite kasutamist. Juhend annab soovitusi mitte kasutada paratsetamooli esmavalikuna (98). Muuhulgas arvesse võttes ka seda, otsustati küsimus avada, et uurida, kas on lisandunud uuringuid teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamise kohta.

36		<p>Mittesteroidset põletikuvastasest ravimist indutseeritud astmaga patsiendile soovitage valu leevendamiseks esmavalikuna paratsetamooli.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>
37		<p>Mittesteroidset põletikuvastasest ravimist indutseeritud astmaga patsient, kes vajab pidevat aspiriinravi, suunake pulmonoloogi-allergoloogi konsultatsioonile või soovitage talle ravi muu antiagregandiga.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2020]</p>

Tõendusmaterjali sünteesil jäi sõelale 1 metaanalüüs (n = 706) (99) ja 1 randomiseeritud kontrollitud uuring (n = 36) (100), kuid kuna (algsete) uuringute valimid olid väiksed ja nende uuringute kvaliteet käesoleva kliinilise küsimuse kontekstis väga madal, leidis töörühm, et ei ole alust algset soovitusi muuta. Ajakohastati vaid soovitusi 37 ja 38 sõnastus. Nimelt leidis töörühm, et kuna lisaks aspiriinile võivad astma ägenemise põhjustada ka teised mittesteroidset põletikuvastased ravimid (MSPR-id), asendatakse nii selle kui ka soovitusi 38 sõnastuses “aspiriinist indutseeritud” astma üldisema väljendiga “mittesteroidset põletikuvastasest ravimist indutseeritud” astma.


Vastavate uuringute läbiviimist takistavad eetilised kaalutlused, mistõttu vaadati infootsingul läbi ka Eesti Ravimiregistris vastavate ravimite tootomaduste kokkuvõtted. Neist saadud info töörühma antud soovitusese vastu ei räägi. (Arvatavalt) MSPR-ist indutseeritud astmaga patsiendi valuravis peale paratsetamooli mõne muu valuravimi kasutamine saab toimuda vaid arsti ja patsiendi kokkuleppel.

Järgnevalt on lisatud algses ravijuhendis antud vastavate soovitude selgitused:

Ühe levimusuuringute süstemaatilise ülevaate andmetel esineb enamikul aspiriiniastma patsientidel risttundlikkus ka teistele MSPVA-dele nagu ibuprofeen, naprokseen ja diklofenak, kuid harva paratsetamoolile (101). Vaatlusuuringute andmetel esineb väikesel osal MSPVA talumatusega astmapatsientidest suurtes annustes paratsetamooli kasutamisel (>1000 mg annuses) lühiajaline hingamisfunktsiooni halvenemine, kuid see ei ole seotud ehuhtlike reaktsioonidega (102, 103).


Kui aspiriiniastma patsient vajab pidevat aspiriini ravi (näiteks südame isheemiatõve korral), on üheks võimaluseks viia pulmonoloog-allergoloogi juhtimisel läbi aspiriini desensitiseeriv ravi (104, 105, 106). Alternatiivina võib aspiriini asemel kasutada teisi antiagregante.

Käesoleva (ajakohastatava) ravijuhendi tööühma mõttekäigu kokkuvõtte koos vastava (tõendus)materjaliga on esitatud soovitude koostamise tabelis nr 4 (vt www.ravijuhend.ee).

38		Astma patsiendile määrake ägeda hingamisteede infektsiooni korral antibakteriaalne ravi ainult juhul, kui tegemist on bakteriaalse infektsiooniga. <i>Tugev soovitus, kõrge tõendatuse aste</i>
----	---	--


Ägedate hingamisteede infektsioonide ravi astma patsientidel toimub vastavalt Eesti Haigekassa ravijuhendile „[Sagedasemate infektsioonhaiguste laboratoorse diagnostika ja ravi algoritmid perearstidele](#)“ (16). Süstemaatilises ülevaates (107) näidati, et ägeda rinofarüngiidi ravis antibiootikumidest kasu ei ole ning sel juhul põhjustavad nad ainult kõrvaltoimeid. Selle kohta, kas ägeda hingamisteede infektsiooni foonil tuleks astma baasravi muuta, ei ole randomiseeritud kliinilisi uuringuid läbi viidud ning seetõttu tööühm selle kohta soovitus ei sõnastanud.

Astmaga patsiendi ravi jälgimine


39		Astma ravi alustamisel või selle muutmisel hinnake nelja nädala pärast patsiendi inhalatsioonitehnikat ja tehke astma kontrolli test. <i>Praktiline soovitus</i> [AJAKOHASTATUD 2020]
----	---	--

Astma kontrolli test (vt lisa 3) on lühike, käepärane ja odav viis patsiendi seisundi ja astmaravi tulemuse hindamiseks. Töörühma hinnangul on pärast astmaravi alustamist või selle muutmist oluline vähemalt nelja nädala pärast (kui patsient ise varem perearsti poole pöördunud ei ole) hinnata ravi tulemust. Kontakt patsiendiga võib toimuda kas telefoni teel või tavavisiidil (kontaktkohtumisena). Patsient võib võimalusel juba enne visiiti (nt kodus) või siis ka visiidi ajal teha astma kontrolli testi ning visiidil arutatakse perearsti või -õega selle tulemusi. Tavavisiidi eeliseks on see, et on võimalik hinnata ka patsiendi inhalatsioonitehnikat ning seda vajadusel korrigeerida.

Inhalatsioonitehnika tuleb patsiendile selgeks õpetada kohe ravimi määramisel. Inhalatsioonitehnikat võib patsiendile õpetada ka pereõde. Kui arst ravi korrigeerib ravi, tuleb juhul, kui kasutusele võetakse teistsugune inhalaator, patsiendi inhalatsioonitehnika üle vaadata ja ta vajadusel uut inhalaatorit kasutama õpetada.

40		Püsiva astmaga patsiendile määrake spiromeetria vähemalt 1 kord 2 aasta jooksul. <i>Praktiline soovitus</i>
----	--	--

Selle kohta, kas astma diagnoosiga patsientidele tuleb teha spiromeetrilisi uuringuid regulaarselt või ainult ägenemiste korral, ei ole avaldatud süstemaatilisi ülevaateid. Astmapatsientide regulaarse jälgimise kohta on tehtud üksikuid väikesemahulisi randomiseeritud uuringuid kestusega kuni 12 kuud (108, 109), kusjuures regulaarselt, 1–3 kuulise intervalliga jälgitud patsientidel ei ilmnunud elukvaliteedi jt tulemusnäitajate osas olulisi erinevusi üks kord aastas kontrollis käinud patsientidest. Töörühmas jõuti konsensusele, et mõõduka ja raske püsiva astmaga patsientide jälgimisel tuleb spiromeetiline uuring läbi viia vähemalt üks kord 2 aasta jooksul.

41		<p>Astmaga patsiendi enesekontrolliks võite soovitada kas enesejälgimise küsimustikku (nt astma kontrolli testi, vt lisa 3) ja/või PEF-meetria kasutamist.</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
----	---	---


Vastavalt Cochrane'i süstemaatilistele ülevaadetele aitab astmahaigete koostamine ja enesejälgimine parandada astma tulemusnäitajaid (110, 111).

Astma enesekontrolliks on patsiendil võimalik kasutada astma kontrolli testi AKT. 21 uuringu süstemaatilises ülevaates (112) järeldati, et astma kontrolli test AKT on piisavalt täpne, et eristada hästi kontrollitud astmat ja ebapiisavalt kontrollitud astmat. Nende seisundite eristamisel oli AKT tundlikkus 0,77 (95% CI 0,68–0,84), spetsiifilisus 0,84 (95% CI 0,74–0,91) ning diagnostiline šansisuhe 17,8 (95% CI 11,1–28,66). AKT osutus astma jälgimisel täpsemaks kui võrdlusena kasutatud teine küsimustik ACQ (Asthma Control Questionnaire).

Astma kulu jälgimiseks võib kasutada ka PEF-meetriat. Ekspiratoorse tippvoolu (PEF) määramiseks kasutatakse kolme järjestikust mõõtmist PEF-meetriga, millest võetakse arvesse kõige kõrgem väärtus (113). Mõõtmiste ajal võib patsient seista või istuda ning tema selg ja kael peavad olema sirged (13, 114).

PEF-meetria tulemuste hindamiseks tuleb patsiendil võrrelda käesolevat PEF-i väärtust tema isikliku parima PEF-i väärtusega viimase 5 aasta jooksul: astma ei allu hästi kontrollile, kui need näitajad erinevad üksteisest rohkem kui 20% võrra. Need püsiva astmaga patsiendid, kes ei taju hästi astma sümptomite halvenemist ja/või kellel esinevad sagedased astma ägenemised, võiksid ekspiratoorse tippvoolu väärtusi mõõta regulaarselt 2 korda ööpäevas (hommikul ja õhtul).


Ühes süstemaatilises ülevaates (115) hinnati PEF-meetrial põhineva enesejälgimise kulutõhusust võrreldes muude jälgimistaktikatega ning võeti kokku 21 sellekohase uuringu tulemused. Neist 18 uuringus tuvastati astma ravikulude võimalik kokkuhoid nende patsientide osas, kes regulaarselt kasutasid PEF-meetriat, kuid et sekkumised, tulemusnäitajad ja kulud olid erinevates uuringutes väga erinevad, ei olnud mingeid kindlaid järeldusi võimalik teha. 50-aastaste ja vanemate mõõduka või raske püsiva astmaga patsientide hulgas läbi viidud randomiseeritud uuringus (116) ei ilmnunud olulisi erinevusi tulemusnäitajate osas, kui võrreldi PEF-i regulaarset jälgimist (2 korda päevas), PEF-i mõõtmist vastavalt enesetundele või sümptomipõhist jälgimist.

42		<p>Püsiva astmaga patsiendil, kellel on saavutatud astma kontroll, kaaluge inhaleeritava glükokortikosteroidi annuse vähendamist minimaalse toimiva annuseni. Kui astma on püsinud hästi kontrollituna kolm kuud või kauem, võite inhaleeritava glükokortikosteroidi annust vähendada 25–50% võrra.</p> <p><i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
----	---	---

Püsiravi annuste vähendamise järgselt on vajalik patsiendi seisundit hoolikalt monitoorida võimaliku astma kontrolli halvenemise osas.

Süsteemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis (117) võeti kokku 6 randomiseeritud platseebovõrdlusega uuringu andmed, kus hinnati, kas hästi kontrollitud astmaga patsientidel, kes on saanud baasraviks keskmises või suures annuses inhaleeritavat glükokortikosteroidi, põhjustab raviannuse vähendamine $\geq 50\%$ võrra astma ägenemisi. 12 kuni 44 nädalat (mediaan 22 nädalat) kestnud jälgimisperioodi jooksul oli baasravi annust vähendanud patsientide rühmas astma ägenemiste suhteline risk 1,25 (95% CI 0,96-1,62) võrreldes baasravi samas annuses jätkanutega ehk statistiliselt olulist erinevust nende rühmade vahel ei ilmnenud. Ka mõnes mitterandomiseeritud uuringus on saadud tulemusi, et arvestataval osal mõõdukas või suures annuses inhaleeritavat glükokortikosteroidi saavatel patsientidel on võimalik selle ravimi annust vähendada 25–50% võrra, ilma et kontroll astma üle halveneks (118, 119). Selle kohta, kui kaua peab astma kontroll enne IKS-i annuse vähendamist olema püsinud, ei ole randomiseeritud uuringuid läbi viidud. Töörühma soovitus on mitte alustada IKS-ide annuste vähendamist enne, kui astma on püsinud vähemalt 3 kuud kontrolli all. Süsteemaatilises ülevaates (120) analüüsiti küsimust, kas patsientidel, kes saavad kombinatsiooniravi inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimeliste β_2 -agonistidega ning kelle astma on hästi kontrollitud, võib lõpetada ravi pikatoimeliste β_2 -agonistidega ja jätkata ainult IKS-monoteraapiaga. Sellisel viisil kombinatsioonravilt monoteraapiale üleminekut oli analüüsitud kokku viies kliinilises katses, mille tulemusena järeldati, et pikatoimelise β_2 -agonisti ärajätmine võib viia sümptomite sagenemisele ja elukvaliteedi langusele.

Mõnes kliinilises katses on leitud, et suures annuses kombinatsioonravi saavatel patsientidel üheaegselt nii inhaleeritavate glükokortikosteroidide kui ka pikatoimeliste β_2 -agonistide annuste vähendamine ei pruugi kontrolli astma üle halvendada (118, 121, 122).

43		Astma patsiendile andke kirjalik raviplaan ning arutage tema ravisoostumust. <i>Praktiline soovitus</i>
----	---	--

Astma ravisoostumuse parandamiseks on võimalik kasutada erinevaid viise (kirjalikud juhised ravi kohta, arvutipõhised või SMS-põhised meedetuletussüsteemid jne). Kirjalike juhiste kasutamine aitab parandada astma tulemusnäitajaid, kuid parimat viisi nende koostamiseks ja rakendamiseks ei ole veel välja selgitatud (123). Töörühma hinnangul jõutakse parima ravisoostumuseni patsiendi ja tervishoiutöötaja koostöös ning erinevate meedetuletusviiside kasutamine sõltub võimalustest ja patsiendi isiklikest eelistustest.

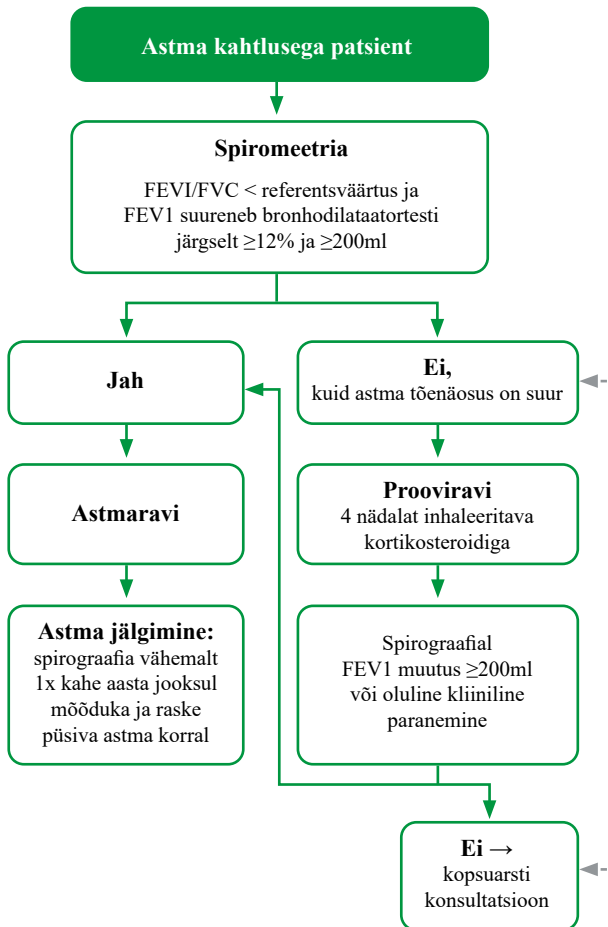
Lisad

Lisa 1. Astma diagnostika algoritm

Lisa 2. Astma ravialgoritm

Lisa 3. Astma kontrolli test (AKT)

Lisa 1. Astma diagnostika algoritm



Lisa 2. ASTMA RAVIALGORITM

Vahelduv astma | Püsiv astma

Astma ravi alustamisel või selle muutmisel hinnake nelja nädala pärast patsiendi inhalatsioonitehnikat ja tehke astma kontrolli test

5

Püsiravi

1

IKS väikses koguses

IKS/formoterool
MART-skeemi põhjal

2

IKS formoterool MART-skeemi põhjal

IKS väikses annuses / pikatoimeline
β2-agonist

IKS keskmises annuses^a

IKS väikses annuses + LTRA^a

3

IKS keskmises
annuses /
pikatoimeline
β2-agonist

+ kõrvaltoimete
ilmnemisel LTRA

4

IKS keskmises
annuses /
pikatoimeline
β2-agonist
+ LTRA

Kui 4. astme
raviga ei ole
astma kontrolli
alla saadud,
sunnake
patsient
kopsuarsti
vastuvõtule:

IKS keskmises
annuses /
pikatoimeline
β2-agonist
+ LTRA
+ tiotrootium

IKS/
formoterool

IKS/formoterool^c

lühitoimeline β2-agonist^b

Hooravi

Bioloogiline
ravi

Lisa 3. Astma kontrolli test (AKT)

- 1. samm** Astma kontrolli test aitab teil hinnata, kuivõrd olete suutnud oma haigust kontrollida. Valige igale küsimusele sobiv vastus ja kirjutage vastuse väärtus (1-5ni) paremal pool olevasse lahtrisse

Kui sageli viimase 4 nädala jooksul on astma takistanud Teil tegevusi töö juures, koolis või kodus?

1. küsimus	Kogu aeg	Väga sageli	Mõnikord	Harva	Üldse mitte
	1	2	3	4	5

Kui sageli viimase 4 nädala jooksul on Teid vaevanud õhupuudus?

2. küsimus	Rohkem kui üks kord päevas	Kord päevas	3-6 korda nädalas	Üks või kaks korda nädalas	Üldse mitte
	1	2	3	4	5

Kui sageli viimase 4 nädala jooksul on astma sümptomid (vilistav hingamine, köhimine, õhupuudus, hingamisraskus või valu rinnus) Teid öösel või hommikul tavalisest varem üles äratanud?

3. küsimus	4 või enamal ööl nädalas	2 kuni 3 ööl nädalas	Kord nädalas	Ük või kaks korda	Üldse mitte
	1	2	3	4	5

Kui sageli viimase 4 nädala jooksul olete kasutanud oma hoopiipu (näiteks Salbutamooli)?

4. küsimus	3 või enam korda päevas	1 või 2 korda päevas	2 või 3 korda nädalas	Üks kord nädalas või harvem	Üldse mitte
	1	2	3	4	5

Kuidas hindaksite seda, kuivõrd on Teie astma olnud kontrolli all viimase 4 nädala jooksul?

5. küsimus	Ei olnud üldse kontrolli all	Harva kontrolli all	mõningal määral kontrolli all	Hästi kontrolli all	Täielikult kontrolli all
	1	2	3	4	5

Kokku

- 2. samm** Tulemuste teadaaamiseks liitke kõigi vastuste väärtused kokku.

- 3. samm** Tulemuste selgitus:

25 punkti Suurepärane tulemus!	20-24 punkti Hea tulemus	Alla 20 punkti Kasin tulemus
Te olete viimase 4 nädala jooksul suutnud oma astmat täielikult kontrollida. Teil pole sümptomeid ega astmast tulenevaid piiranguid. Kui see olukord halveneb, rääkige arsti või (astma) õega.	Võimalik, et viimase 4 nädala jooksul olete suutnud oma astmat hästi, kuid mitte täielikult kontrollida. Teie arst või (astma) õde saab aidata Teil saavutada astma üle täieliku kontrolli.	Võimalik, et viimase 4 nädala jooksul pole Te suutnud oma astmat piisavalt kontrolli alla saada. Teie arst või (astma) õde võib soovitada Teile tegevuskava, mis aitab saavutada astma üle parema kontrolli.

- 4. samm** Vaadake tulemus üle oma perearsti või -õega.

VIITED

- 1) Eesti Haigekassa. Kliinilise auditi „Astma käsitus esmatasandil“ kokkuvõte. 2017.
- 2) NICE. Chronic asthma management. National Institute for Health and Care Excellence; 2017.
- 3) GINA. Global Strategy of Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma; 2019
- 4) Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*. 2008;134(3 Suppl):1s-41s.
- 5) Sistek D, Tschopp JM, Schindler C, Brutsche M, Ackermann-Liebrich U, Perruchoud AP, et al. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults*. *Eur Respir J*. 2001;17(2):214-9.
- 6) Sistek D, Wickens K, Armstrong R, D'Souza W, Town I, Crane J. Predictive value of respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness to diagnose asthma in New Zealand. *Respir Med*. 2006;100(12):2107-11.
- 7) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
- 8) Graham, Brian L, Steenbruggen, Irene, Miller, Martin R, Barjaktarevic, Igor Z, Cooper, Brendan G, Hall, Graham L, Hallstrand, Teal S, Kaminsky, David A, McCarthy, Kevin, McCormack, Meredith C, Oropez, Cristine E., Rosenfeld, Margaret, Stanojevic, Sanja, Swanney, Maureen P., Thompson, Bruce R. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 2019-10-15.
- 9) Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
- 10) Quanjer PH, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles. *Eur Respir J*. 2014;43(2):505-12.
- 11) Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse käsitus, RJ-J/42.1-2020. Ravijuhendite nõukoda. 2020.
- 12) Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1997;24:2s-8s.

- 13) McCoy EK, Thomas JL, Sowell RS, George C, Finch CK, Tolley EA, et al. An evaluation of peak expiratory flow monitoring: a comparison of sitting surements. *J Am Board Fam Med.* 2010;23(2):166-70.
- 14) GINA. Global strategy for asthma management and prevention 2014
- 15) Sagedasemate haiglaväliste infektsioonihaguste laboratoorse diagnostika ja ravi ja diagnostika algoritmid perearstidele. <https://www.ravijuhend.ee/img/content/1505495550.pdf> (02.09.2020).
- 16) Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):Cd002989.
- 17) Labre MP, Herman EJ, Dumitru GG, Valenzuela KA, Cechman CL. Public health interventions for asthma: an umbrella review, 1990-2010. *Am J Prev Med.* 2012;42(4):403-10.
- 18) Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(2):Cd001187.
- 19) Global Initiative for Asthma (GINA) <http://www.ginasthma.com/>. 2015 citation
- 20) National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015. <http://www.nice.org.uk/>.
- 21) Rollnick S, Butler CC, Kinnersley P, Gregory J, Mash B. Motivational interviewing. *Bmj.* 2010;340:c1900.
- 22) Lundahl B, Moleni T, Burke BL, Butters R, Tollefson D, Butler C, et al. Motivational interviewing in medical care settings: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Patient Educ Couns.* 2013;93(2):157-68.
- 23) Vanbuskirk KA, Wetherell JL. Motivational interviewing with primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *J Behav Med.* 2013.
- 24) Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2224-60.
- 25) Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(2):127-33.
- 26) To T, Daly C, Feldman R, McLimont S. Results from a community-based program evaluating the effect of changing smoking status on asthma symptom control. *BMC Public Health.* 2012;12:293.,

- 27) Zheng X, Guan W, Zheng J, Ye P, Liu S, Zhou J, et al. Smoking influences response to inhaled corticosteroids in patients with asthma: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(11):1791-8.
- 28) Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO, Gratziau C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J.* 2007;29(2):390-417.
- 29) Naci H, Ioannidis JP. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *Bmj.* 2013;347:f5577.
- 30) Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9:Cd001116.
- 31) Heikkinen SA, Quansah R, Jaakkola JJ, Jaakkola MS. Effects of regular exercise on adult asthma. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(6):397-407.
- 32) Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:Cd009339.
- 33) Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, Ligon CB, Herman EJ, Ferdinands JM, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med.* 2011;41(2 Suppl 1):S5-32.
- 34) Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):Cd002989.
- 35) Singh U, Aditi, Aneja P, Kapoor BK, Singh SP, Purewal SS. Cryptococcal meningitis associated with tuberculosis in HIV infected patients. *Indian J Tuberc.* 2013;60(3):180-3.
- 36) Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:Cd000364.
- 37) World Health O. Vaccines against influenza WHO position paper-November
- 38) 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87(47):461-76.
- 39) DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine.* 2012;31(1):49-57.
- 40) Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(1):36-44.

- 41) Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(2):Cd004876.
- 42) Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7):Cd001269.
- 43) Villari P, Manzoli L, Boccia A. Methodological quality of studies and patient age as major sources of variation in efficacy estimates of influenza vaccination in healthy adults: a meta-analysis. *Vaccine*. 2004;22(25-26):3475-86.
- 44) Manzoli L, Ioannidis JP, Flacco ME, De Vito C, Villari P. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(7):851-62.
- 45) O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(2):129-36.
- 46) Nathan RA, Pinna JL, Schwartz HJ, Grossman J, Yancey SW, Emmett AH, Rickard KA. A six-month, placebo-controlled comparison of the safety and efficacy of salmeterol or beclomethasone for persistent asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1999;82(6):521-9.
- 47) Kerwin EM, Nathan RA, Meltzer EO, Ortega HG, Yancey SW, Schoaf L, Dorinsky PM. Efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg Diskus administered once daily. *Respiratory medicine*. 2008;102(4):495-504.
- 48) Kemp JP, Berkowitz RB, Miller SD, Murray JJ, Nolop K, Harrison JE. Mometasone furoate administered once daily is as effective as twice-daily administration for treatment of mild-to-moderate persistent asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106(3):485-92.
- 49) Berger WE, Ford LB, Mahr T, Nathan RA, Crim C, Edwards L, et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate 250 mcg administered once daily in patients with persistent asthma treated with or without inhaled corticosteroids. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2002;89(4):393-9.
- 50) Sheffer AL, LaForce C, Chervinsky P, Pearlman D, Schaberg A. Fluticasone propionate aerosol: efficacy in patients with mild to moderate asthma. *Journal of family practice*. 1996;42(4):369-76.

- 51) Jones AH, Langdon CG, Lee PS, Lingham SA, Nankani JP, Follows RM, et al. Pulmicort® Turbohaler® once daily as initial prophylactic therapy for asthma. *Respiratory medicine*. 1994;88(4):293-9.
- 52) Boonsawat W, Goryachkina L, Jacques L, Frith L. Combined salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone in mild asthma. *Clinical drug investigation*. 2008;28(2):101-11.
- 53) Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003;361(9363):1071-6.
- 54) Cates CJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol versus regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:Cd007695.
- 55) Haahtela T, Tamminen K, Kava T, Malmberg LP, Ryttila P, Nikander K, et al. Thirteen-year follow-up of early intervention with an inhaled corticosteroid in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1180-5.
- 56) Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1167-74.
- 57) Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ, Yamashiro Y, Uchida K, Hosaka K et al. Inhaled corticosteroid reduced lamina reticularis of the basement membrane by modulation of insulin-like growth factor (IGF)-I expression in bronchial asthma.. *Clinical and Experimental Allergy*; 1998.
- 58) Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Peterson CG, Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide.. *The impact of smoking*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.; 1996.
- 59) Atienza T, Aquino T, Fernandez M, Boonsawat W, Kawai M, Kudo T et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy via Turbuhaler versus fixed-dose budesonide/formoterol plus terbutaline in patients with asthma: phase III study results. *Respirology*; 2013.
- 60) Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):23-31.

- 61) Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine*; 2013.
- 62) Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*; 2006.
- 63) Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: An effective asthma treatment option? *European Respiratory Journal*; 2005.
- 64) Stallberg B, Ekstrom T, Neij F, Olsson P, Skoogh BE, Wennergren G et al. A real-life cost-effectiveness evaluation of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma. *Respiratory Medicine*; 2008.
- 65) Renzi PM, Howard LA, Ortega HG, Ahmad FF, Chapman KR. Low-dose fluticasone propionate with and without salmeterol in steroid-naïve patients with mild, uncontrolled asthma. *Respiratory Medicine*; 2010.
- 66) Nelson HS, Wolfe JD, Gross G, Greos LS, Baitinger L, Scott C et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate 44 mug/salmeterol 21 mug administered in a hydrofluoroalkane metered-dose inhaler as an initial asthma maintenance treatment. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*; 2003.
- 67) Beasley, Richard, Holliday, Mark, Reddel, Helen K, Braithwaite, Irene, Ebmeier, Stefan, Hancox, Robert J, Harrison, Tim, Houghton, Claire, Oldfield, Karen, Papi, Alberto, Pavord, Ian D, Williams, Mathew, Weatherall, Mark. Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma. *New England Journal of Medicine*; 2019-05-23.
- 68) Rojas RA, Paluga I, Goldfrad CH, Duggan MT, Barnes N. Initiation of maintenance therapy with salmeterol/fluticasone propionate combination therapy in moderate asthma: a comparison with fluticasone propionate. *Journal of Asthma*; 2007.
- 69) Pearlman D, Kerwin E, Kim K, Murray A, Fischer T, Wu W et al. Fluticasone propionate HFA-134 A significantly improves asthma control in inhaled corticosteroid dependent asthmatics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 2002.
- 70) Calhoun WJ, Nelson HS, Nathan RA, Pepsin PJ, Kalberg C, Emmett A et al. Comparison of fluticasone propionate-salmeterol combination therapy and montelukast in patients who are symptomatic on short-acting beta(2)-agonists alone. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 2001.

- 71) Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med.* 2006;144(12):904-12.
- 72) Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):Cd001385.
- 73) Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodriguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22(1):9-19.
- 74) Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet;* 1994.
- 75) Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ;* 2003.
- 76) Price D, Musgrave SD, Shepstone L, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert RF et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *New England Journal of Medicine;* 2011.
- 77) Ilowite J, Webb R, Friedman B, Kerwin E, Bird SR, Hustad CM et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology;* 2004.
- 78) Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respiratory Medicine;* 2003.
- 79) Pavord I, Woodcock A, Parker D, Rice L group Ss. Salmeterol plus fluticasone propionate versus fluticasone propionate plus montelukast: a randomised controlled trial investigating the effects on airway inflammation in asthma. *Respiratory Research;* 2007.
- 80) Murphy VE, Jensen ME, Gibson PG. Asthma during Pregnancy: Exacerbations, Management, and Health Outcomes for Mother and Infant.. *Semin Respir Crit Care Med;* 2017.
- 81) Grzeskowiak LE, Grieger JA, Clifton VL. Strategies towards improving pharmacological management of asthma during pregnancy. *Pharmacol Res;* 2018.

- 82) Eltonsy S, Forget A, Beauchesne MF, Blais L. Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a longacting b2-agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy. *J Allergy Clin Immunol*; 2015.
- 83) Garne E, Vinkel Hansen A, Morris J et al. Risk of congenital anomalies after exposure to asthma medication in the first trimester of pregnancy - a cohort linkage study. *BJOG*; 2016.
- 84) Hoshino M, Akitsu K, Ohtawa J. Comparison between montelukast and tiotropium as add-on therapy to inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2-agonist in for patients with asthma. *J Asthma*; 2019.
- 85) Walters EH, Walters J. Inhaled short acting beta2-agonist use in chronic asthma: regular versus as needed treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):Cd001285.
- 86) Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(1):Cd002178.
- 87) Cunnington D, Smith N, Steed K, Rosengarten P, Kelly AM, Teichtahl H. Oral versus intravenous corticosteroids in adults hospitalised with acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(3):207-12.
- 88) Razi E, Moosavi GA. A comparative efficacy of oral prednisone with intramuscular triamcinolone in acute exacerbation of asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2006;5(1):17-22.
- 89) Dembla G, Mundle RP, Salkar HR, Doifoide DV. Oral versus intravenous steroids in acute exacerbation of asthma--randomized controlled study. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:621-3.
- 90) GINA. Global strategy for asthma management and prevention. 2014.
- 91) Lougheed, M. Diane, Leniere, Catherine, Ducharme, Francine M., Licskai, Chris, Dell, Sharon D., Rowe, Brian H., FitzGerald, Mark, Leigh, Richard, Watson, Wade, Boulet, Louis-Philippe, Assemby, Canadian, Thoracic, Society, Asthma, Clinical. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary. *Canadian Respiratory Journal*; 2012 Nov-Dec.
- 92) SIGN. British Guideline on The Management of Asthma. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/141/index.html>.
- 93) Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, Camargo CA, Jr., Rowe BH. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:Cd002316.

- 94) Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA, Jr., Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:Cd002308.
- 95) Täiskasvanute kõrgvererõhktõve käsitus esmatasandil, RJ-I/1.2-2019. Ravijuhendite nõukoda. 2019.
- 96) Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1950-6.
- 97) Brooks TW, Creekmore FM, Young DC, Asche CV, Oberg B, Samuelson WM. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers. *Pharmacotherapy.* 2007;27(5):684-90.
- 98) Alaseljavalu diagnostika ja ravi esmatasandil, RJ-M/38.1-2019. Ravijuhendite nõukoda 2019.
- 99) Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*; 2014.
- 100) Daham K, James A, Balgoma D, Kupczyk M, Billing B, Lindeberg A, Henriksson E, FitzGerald GA, Wheelock C, Dahlen S-E, Dahlen B. Effects of selective COX-2 inhibition on allergen-induced bronchoconstriction and airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 2014.
- 101) Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *Bmj.* 2004;328(7437):434.
- 102) Levy S, Volans G. The use of analgesics in patients with asthma. *Drug Saf.* 2001;24(11):829-41.
- 103) Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96(4):480-5.
- 104) Pattanaik D, Lieberman P, Das P. Aspirin sensitivity and coronary artery disease: implications for the practicing cardiologist. *Future Cardiol.* 2012;8(4):555-62.
- 105) Shaker M, Lobb A, Jenkins P, O'Rourke D, Takemoto SK, Sheth S, et al. An economic analysis of aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(1):81-7.
- 106) Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *Jama.* 2004;292(24):3017-23.

- 107) Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:Cd000247.
- 108) Abramson MJ, Schattner RL, Sulaiman ND, Birch KE, Simpson PP, Del Colle EA, et al. Do spirometry and regular follow-up improve health outcomes in general practice patients with asthma or COPD? A cluster randomised controlled trial. *Med J Aust.* 2010;193(2):104-9.
- 109) Schatz M, Rodriguez E, Falkoff R, Zeiger RS. The relationship of frequency of follow-up visits to asthma outcomes in patients with moderate persistent asthma. *J Asthma.* 2003;40(1):49-53.
- 110) Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):Cd001117.
- 111) Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):Cd004107.
- 112) Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):695-703.
- 113) Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1997;24:2s-8s.
- 114) McCoy EK, Thomas JL, Sowell RS, George C, Finch CK, Tolley EA, et al. An evaluation of peak expiratory flow monitoring: a comparison of sitting measurements. *J Am Board Fam Med.* 2010;23(2):166-70.
- 115) Willems DC, Joore MA, Hendriks JJ, Wouters EF, Severens JL. Cost-effectiveness of self-management in asthma: a systematic review of peak flow monitoring interventions. *Int J Technol Assess Health Care.* 2006;22(4):436-42.
- 116) Buist AS, Vollmer WM, Wilson SR, Frazier EA, Hayward AD. A randomized clinical trial of peak flow versus symptom monitoring in older adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(10):1077-87.
- 117) Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW, Li JT, Hagan CR, Erwin PJ, et al. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy.* 2014;69(4):510-6.
- 118) Clearie KL, Jackson CM, Fardon TC, Williamson PA, Vaidyanathan S, Burns P, et al. Supervised step-down of inhaled corticosteroids in the community--an observational study. *Respir Med.* 2011;105(4):558-65.

- 119) Price D, Chisholm A, Hillyer EV, Burden A, von Ziegenweidt J, Svedsater H, et al. Effect of Inhaled Corticosteroid Therapy Step-Down and Dosing Regimen on Measures of Asthma Control. *J Aller Ther.* 2013;4(126):2.
- 120) Brozek JL, Kraft M, Krishnan JA, Cloutier MM, Lazarus SC, Li JT, et al. Long-acting beta2-agonist step-off in patients with controlled asthma. *Arch Intern Med.* 2012;172(18):1365-75.
- 121) Papi A, Nicolini G, Crimi N, Fabbri L, Olivieri D, Rossi A, et al. Step-down from high dose fixed combination therapy in asthma patients: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2012;13:54.
- 122) Hojo M, Mizutani T, Iikura M, Hirano S, Kobayashi N, Sugiyama H. Asthma control can be maintained after fixed-dose, budesonide/ formoterol combination inhaler therapy is stepped down from medium to low dose. *Allergol Int.* 2013;62(1):91-8.
- 123) Ring N, Jepson R, Pinnock H, Wilson C, Hoskins G, Wyke S, et al. Developing novel evidence-based interventions to promote asthma action plan use: a cross-study synthesis of evidence from randomised controlled trials

Märkused

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

Märkused

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

