

Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji
Radna grupa za astmu

Pod pokroviteljstvom
Ministarstva zdravlja Republike Srbije

Nacionalni vodič kliničke prakse

Vodič kliničke prakse za dijagnostikovanje, lečenje i praćenje astme u dečjem uzrastu

Septembar, 2002.



Projekat izrade Vodiča kliničke prakse i program edukacije pacijenata
finansira Evropska unija i rukovodi Evropska agencija za rekonstrukciju

CIP – Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616.248-053.2

**VODIČ kliničke prakse za
dijagnostikovanje, lečenje i praćenje astme u
dečjem uzrastu** / (Radna grupa za astmu
Branimir Nestorović ... et al.). – Beograd :
Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke
prakse, Radna grupa za astmu, 2002
(Beograd : Grafika Jovšić). – VI, 37 str.
: ilustr. ; 24 cm. – (Nacionalni vodič
kliničke prakse)

Kor. stv. nasl.: Astma u dečjem uzrastu. –
Tiraž 1 000. – Str. III: Uvodna reč /
Vladimir S. Kostić. – Bibliografija: str.
35–37.

ISBN 86-83607-09-7

1. Ом. ств. насл. 2. Несторовић, Бранимир

a) Астма – Деца
COBISS-ID 101644556

Neminovnost uređenja i osavremenjavanja zdravstvene zaštite u Srbiji prepoznata je od strane Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Na potrebu da se pristupi izradi Vodiča dobre prakse ukalazala je činjenica da se primenjuju neujednačeni kriterijumi lečenja, te da postoji potreba da se kroz uvođenje Vodiča u zdravstveni sistem Srbije formulišu i primene što bolji standardi u pružanju medicinskih usluga građanima. U evropskim zemljama koje imaju dugu tradiciju uređenja zdravstvene zaštite, u toku poslednje decenije se uveliko primenjuje jedinstven način dijagnostikovanja, lečenja i praćenja pojedinih bolesti.

Kao jedan od načina uklapanja u evropske tokove, a sa glavnim ciljem da se bolesnim ljudima u Srbiji pruže jednake mogućnosti lečenja, Evropska unija preko Evropske agencije za rekonstrukciju je uz saglasnost Ministarstva za zdravlje Republike Srbije pokrenula projekat pod nazivom "Racionalizacija propisivanja i primene lekova i izrada dijagnostičko-terapijskih protokola i program edukacije pacijenata". Za tehničku pomoć i realizaciju ovog projekta, Evropska agencija za rekonstrukciju je angažovala EPOS Health Consultants, Bad Homburg/Nemačka.

Pored izrade Vodiča kliničke prakse, ovaj projekat ima za cilj uvođenje uniformnih kriterijuma dobre kliničke prakse u domenu dijagnostike i terapije, kao i izradu programa edukacije bolesnika. Vodiči su namenjeni lekarima svih nivoa zdravstvene zaštite i farmaceutima. Sve faze ovog projekta usmeravao je i kontrolisao Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji. U radu Nacionalnog komiteta učestvovali su profesori Medicinskog i Farmaceutskog fakulteta, predstavnici zdravstvenih ustanova (Domova zdravlja, Opštih bolnica i Kliničkih centara), medicinskih udruženja i drugih institucija sistema zdravstvene zaštite u Srbiji.

Kao predsednik Nacionalnog komiteta za izradu Vodiča kliničke prakse, želeo bih da istaknem važnost ovih pionirskih koraka u našoj sredini, i da ukažem da oni označavaju početak dugotrajnog procesa.

Ovaj veliki posao nikada ne bi mogao biti sproveden do kraja da nije bilo ogromnog entuzijazma ljudi koji su učestvovali u njemu i koji su uložili svoje vreme, znanje i energiju.

Beograd, 30. septembar 2002.

*Predsednik Nacionalnog komiteta za izradu Vodiča kliničke prakse,
Prof. dr Vladimir S. Kostić, dopisni član SANU, s.r.
Profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu*

Radna grupa za astmu

Rukovodilac:

Prof. dr Branimir Nestorović
Univerzitetska dečja klinika, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi:

Prof. dr Slobodanka Petrović
Institut za zaštitu zdravlja dece i omladine, Novi Sad
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Mr sci. dr Jasmina Knežević
Poliklinika „Bel Medic“, Beograd

dr Lidija Sagić
Gradski zavod za bolesti pluća i zaštitu od tuberkuloze, Beograd

Mr sci. dr Snežana Živanović
Dečja interna klinika, Niš

Mr ph. Mirjana Vučićević
Apoteka “Fampharm”, Beograd

Sadržaj

I. DEFINICIJA.....	1
II. UČESTALOST.....	1
III. IMUNOPATOGENEZA	1
IV. PATOFIZIOLOGIJA AKUTNOG NAPADA	3
V. FAKTORI RIZIKA	3
VI. PREVENCIJA ASTME.....	5
VII. DIJAGNOZA ASTME	6
7.1. Anamnestički podaci.....	6
7.2. Fizikalni pregled.....	7
7.3. Laboratorijska i druga ispitivanja	8
VIII. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ASTME	10
IX. OBLIK I KLASIFIKACIJA BOLESTI.....	14
X. ANTI-ASTMATSKI LEKOVI.....	16
10.1. Lekovi za kontrolu bolesti (proflaksu)	16
10.2. Lekovi za suzbijanje opstrukcije	18
XI. INHALACIONI PUT PRIMENE LEKOVA	18
XII. KONTROLA SREDINE	22
XIII. DUGOTRAJNA TERAPIJA ASTME	24
13.1. Deca u prve tri godine života	27
13.2. Deca posle treće godine života.....	28
13.3. Adolescenti.....	28
XIV. AKUTNI NAPAD ASTME	29
14.1. Procena težine napada	29
XV. ZONSKI SISTEM LEČENJA	33
XVI. ESENCIJALNA OPREMA NEOPHODNA ZA PRAVILNU PRIMENU SMERNICA IZ VODIČA	34
Literatura	35

I. DEFINICIJA

Astma je hronična zapaljenska bolest disajnih puteva. U osoba sa sklonošću ka astmi, ovo zapaljenje je uzrok ponavljanih epizoda sviranja u grudima, gušenja i kašlja, kako tokom dana, tako i noću i posle fizičkog zamaranja. Svi ovi simptomi su posledica pojačanog odgovora disajnih puteva na različite stimulse. Kao rezultat toga, javlja se difuzna opstrukcija disajnih puteva, koja je promenljivog stepena i gubi se bilo spontano ili pod uticajem primene lekova za širenje bronha i/ili steroida.

Ovakva definicija, vrlo prihvatljiva u odraslih i veće dece, ne odgovara za odojčad i malu decu. U njih je ponekad zapaljenski proces minimalan ili potpuno odsutan, a simptomi su izazvani mehaničkom opstrukcijom lumena bronha sekretom i/ili edemom sluzokože. Reakcija na bronhodilatatore (reverzibilnost opstrukcije) može biti samo delimična ili potpuno odsutna. Stoga se astma u odojčeta (tzv. infantilna astma) može definisati kao prisustvo tipičnih simptoma (sviranje u grudima, otežano disanje, tahipneja) u odsustvu drugih stanja koja mogu da dovedu do opstrukcije, posebno u deteta sa znacima atopijskog statusa (prisustvo atopijskog dermatitisa, porodičnog opterećenja, visokih ukupnih IgE antitela u krvi pupčanika, pozitivne kožne probe na inhalatorne i/ili nutritivne alergene itd).

II. UČESTALOST

Tačna učestalost astme u Srbiji nije poznata, ali nekoliko studija ukazuje da je ona slična kao u Evropi. ISAACS studija (Živković i sar, 2002) pokazuje učestalost od oko 8%, a studija na 7 500 školske dece (Nestorović i sar, 2002) daje sličan procenat. Poslednje studije u svetu ukazuju da njena učestalost raste, a ova pojava je vezana kako za alergijsku tako i nealergijsku astmu (1). Ovo ukazuje da je porast rezultat kako porasta alergijske senzibilizacije, tako i povećane osetljivosti bronhija usled promena u sredini (2). Pored porasta broja obolelih, u porastu je i broj teških slučajeva oboljenja tj. broja hospitalizovanih i teških napada.

III. IMUNOPATOGENEZA

Danas znamo da astma nije, kako se ranije mislilo, samo poremećaj tonusa glatkih mišića, čija kontrakcija dovodi do povremene opstrukcije lumena bronha. Astma se danas ubraja u zapaljenska oboljenja, a dugotrajna bolest dovodi do trajnih poremećaja u strukturi bronha (3). Dok je u odraslih imonopatogeneza astme dosta slična u oba oblika (alergijskoj i nealergijskoj astmi), u dece je slika znatno komplikovanija. Razlog leži u činjenici da se i pluća deteta i njihov imuni sistem nalaze u razvoju. Takođe, astma je u dečjem uzrastu znatno više vezana za nasleđe, posebno za prisustvo alergije (4). Što je alergijska sklonost veća, bolest će se ranije ispoljiti i imati teži tok. Tako 80% dece sa astmom, ima početak simptoma u prvih pet godina života.

Astma u dece protiče u više oblika. Najteži je tzv. *perzistentna astma*, koja nastaje u prve tri godine života i udružena je sa visokim atopijskim (alergijskim) statusom (izražen atopijski dermatitis, visoko porodično opterećenje za astmu i/ili alergiju, brojne pozitivne kožne probe na inhalatorne i nutritivne alergene, jako visoke ukupne IgE u krvi – preko 10 puta preko normalnih vrednosti) (5,17). U njih se opstrukcije ponavljaju veoma često, a bolest ne pokazuje sklonost ka remisijama. Osnovna patološka promena je prisustvo alergijskog zapaljenja u kojem dominiraju dve ćelije aktivirani Th2 pomažući limfociti i eozinofili.

Tabela 1. Imunopatogenetski oblici astme u dece

Oblik astme	Početak	Postojanje alergije	Patofiziološka osnova	Prognoza
Perzistentna (10% obolelih)	Deca mlađa od 3 godine	Visok stepen*	Izrazito zapaljenje sluzokože bronha	Visok stepen trajne astme (80%)**
Alergijska (60-70%)	Preko 3 godine	Prisutna	Promenljiv stepen zapaljenja sluzokože bronha	Oko 30-40% ostaje kao trajna astma
Nealergijska (20-30%)	U bilo kom uzrastu	Nema je	Najveći broj ima blago zapaljenje sluzokože***	Uglavnom prolazi do puberteta

* Izražen atopijski dermatitis, majka koja boluje od astme, kožne probe pozitivne na brojne inhalatorne i nutritivne alergene, visoki ukupni IgE u serumu

** Sem ukoliko se ne sprovede rano lečenje antiinflamatornom terapijom (tzv. rana intervencija)

*** Mali broj dece sa nealergijskom astmom ima veoma težak oblik bolesti, sa progresijom u bronhiektazije i hroničnu pneumopatiju

U alergijskoj astmi T limfocit je aktiviran stalnim kontaktom sa alergenima sredine (najvažnije su grinje), a povremeno reakciju pojačava određena vrsta virusne infekcije (rinovirusi, korona virusi, parainfluenca itd) (6,18). Pomažući faktori u nastajanju reakcije su pušenje (7) i aerogađenje, kratak period dojenja, možda i vakcinacije (8). Faktori koji suzbijaju nastajanje alergijskog zapaljenja u astmi su: ponavljanje infekcije određenim respiratornim virusima (9), crevne infekcije i infestacije (10). Stoga loš socio-ekonomski status štiti dete od nastajanja astme i alergije. Bez obzira kako je došlo do aktivacije T pomažućeg limfocita, on luči povećane količine svojih produkata, od kojih je, ključni interleukin-5 (IL-5) koji na mesto reakcije dovodi i aktivira eozinofile. U njima se nalazi veći broj citotoksičnih proteina, koji destruiraju epitel bronha i izazivaju zapaljenjsku reakciju (14). Patološki se inflamacija u astmi opisuje kao hronični eozinofilni deskvamativni bronhitis. Ovaj termin označava da usled infiltracije sluzokože eozinofilima dolazi do njene destrukcije, sa deskvamacijom velikih površina epitela. Posle više godina trajanja bolesti, zapaljenje postaje nezavisno od faktora iz okoline, jer ćelije koje učestvuju u njemu stiču sposobnost da same sebe aktiviraju, kao i da aktiviraju ćelije oko sebe (11). Hronično zapaljenje u zidu bronha ima dve patološke posledice. Bronhi zadebljavaju (do 2,5 puta), a ove promene u zidu disajnih puteva dovode do promenu u njihovom reagovanju (12,13). Oni postaju izrazito osetljivi, sužavaju se lako i ekscisivno (ta sklonost se opisuje kao bronhijalna hiperreagibilnost) pri delovanju stimulusa koji u zdravih osoba nemaju efekat. Ovi stimulusi su veoma heterogeni (fizičko naprezanje, dimovi, virusne infekcije, psihički stres, itd.). Ovoj prekomernoj sklonosti ka sužavanju doprinosi i izrazito povećana kontraktilnost glatke muskulature bronhija (koja je inače hipertrofična u astmi) (15).

Druga grupa astmatičara u detinjstvu su oni u kojih se bolest javlja kasnije (posle treće godine života), koji takođe imaju alergiju (ali ne tako izraženu kao prva grupa) i čija bolest ima promenljiv tok. Najveći broj spada u relativno lake oblike (oko 2/3), koji se postepeno ublažavaju, a u oko polovine, bolest potpuno nestaje u pubertetu. Ova grupa ima znatno manje izraženo zapaljenje u zidu bronha, a stepen aktivacije Th2 ćelija je znatno manji (16).

Treća grupa su deca koja imaju ponavljane epizode vizinga (od eng. reči *wheezing* što znači sviranje, zviždanje), a bez alergijske senzibilizacije. Ova vrsta astme se često naziva i infektivnom astmom, da se naglasi značaj virusnih infekcija u nastajanju opstrukcija. Obzirom da su infekcije virusima povremene, a da sa uzrastom osetljivost ka njima opada, ova deca se izrazito poboljšavaju prema pubertetu (posebno se opstrukcije proredjuju posle šeste godine života). Najveći broj potpuno gubi simptome astme posle puberteta.

Četvrta grupa su deca sa pravom nealergijskom astmom, sličnom onoj u odraslih. Ovakav oblik je jako težak, ali na sreću i jako redak. Ovakva deca razvijaju obično bronhiektazije do puberteta, a astmu je jako teško kontrolisati lekovima.

IV. PATOFIZIOLOGIJA AKUTNOG NAPADA

Ranije se smatralo da sužavanje disajnih puteva nastaje usled kontrakcije glatke muskulature bronha. Ovaj mehanizam je važan u veće dece i stoga kod njih napadi astme počinju naglo i imaju buran tok, jak vizing, tahipneju, inspirijumska uvlačenja mekih tkiva itd. U manje dece dominiraju edem sluzokože i hipersekrecija mukusa kao patofiziološki supstrat bronhoopstrukcije. Njihovi napadi stoga počinju postepeno irazvijaju se tokom nekoliko sati ili čak dana. Dok u starije dece bronhoopstrukcija popušta brzo posle primene bronhodilatatora (beta-2 agonista), reakcija u mlađe dece je slabija i nepotpuna. Najveći broj dece ispod šestog meseca neće uopšte reagovati na beta-2 agoniste, a procenat onih koji će reagovati raste do 18-og meseca života (kada svi imaju pozitivnu reakciju). Stoga, iako je opstrukcija u astmi teoretski reverzibilna, u manje dece će se često ispoljavati kao parcijalno reverzibilna, pa čak nekoliko dana i kao potpuno ireverzibilna. U dece preko 18 meseci, uz edem sluzokože i hipersekreciju mukusa, javlja se i kontrakcija glatke muskulature. Ova deca dobro reaguju na bronhodilatatore, napadi su kratki (ali intenzivni).

V. FAKTORI RIZIKA

Astma je multifaktorijalno uslovljena bolest. Za nastanak, odnosno razvoj bolesti, kao i za njeno pogoršanje (egzacerbaciju) odgovorna je interakcija brojnih faktora, koji se smatraju faktorima rizika (19, 20). Dele se na:

- 1) Činioce rizika za nastanak astme (induktore) i
- 2) Činioce koji dovode do nastajanja simptoma ili pogoršavanja astme (pokretači)

Tabela 2. Induktori astme

Najvažniji	Pomažući
<i>Atopija *</i>	<i>Pasivno pušenje</i>
<i>Respiratorni virusi **</i>	<i>Pol ***</i>
	<i>Aerozagadenje</i>
	<i>Ishrana sa dosta soli i nedostatkom omega-3 i omega-6 masnih kiselina</i>

* Atopija se definiše kao genetska sklonost ka alergijskom reaganju (tj. olakšanom stvaranju specifičnih IgE antitela na alergene iz okoline). Ukoliko se klinički ispolji na nekom organu ili tkivu, naziva se alergijom (23).

** Odredjene vrste virusa (npr. respiratorni sincicijalni virus, rinovirusi, koronavirusi i drugi), favorizuju nastajanje alergijske reakcije, dok druge vrste suzbijaju alergijsku reakciju (24, 25).

*** Dečaci boluju češće od astme do pete godine života, ali devojčice imaju teže oblike.

Atopija. Posebno je značajan rani kontakt sa jakim alergenima u prvim mesecima života (posebno kućnim grinjama). Postoji direktna korelacija između koncentracije ukupnih i specifičnih IgE na alergene grinja u serumu i težine astme (21). Način nasleđivanja je kompleksan, a rizik za obolevanje deteta se određuje statistički (22). Ako jedan od roditelja ima astmu i alergiju na neki od inhalacionih alergena, verovatnoća da i dete ima astmu je 30-50%. Ukoliko oba roditelja boluju od astme i alergije, verovatnoća da će je i dete imati je čak 60-80%. Ukoliko od astme boluje brat ili sestra, rizik za sledeće dete je oko 25% (27). Što je veći broj srodnika u porodici, manji je rizik od nastajanja bolesti (28). Astma u srodnika van prvog stepena srodsta (najuža porodica, majka, otac i deca) ne povećava značajno rizik od nastajanja oboljenja u deteta. Alergeni koji izazivaju reakciju se dele na one koji su prisutni u kući, alergene van kuće, lekove, hranu i aditive u hrani. Za nastanak alergijske senzibilizacije koja izaziva dečju astmu značajniji su alergeni iz kuće tzv. alergeni kućne prašine. Kućna prašina je mešavina organskih i neorganskih jedinjenja, uključujući vlakna, spore gljivica, grinje i njihov feces, insekte (posebno bubašvabe) i njihove izlučevine, životinjske dlake i polenova zrna. Najčešći alergeni kućne prašine su grinje. Ova mala bića se ne vide golim okom (dužine su oko 0,1-0,3 mm), a zavlače se duboko u meke delove nameštaja, tepihe, dušeke i zavese. Njihov glavni alergen je feces. Najbolji uslovi za rast i razvoj grinja su sobna temperatura između 22°C i relativna vlažnost vazduha veća od 55%. Alergeni domaćih životinja su takođe jaki alergeni. Najčešće se radi o kućnim ljubimcima, posebno mačkama i malim glodarima, dok je perje znatno slabiji alergen. Alergija na dlake psa i konja, izgleda, može da inhibira nastajanje alergije na grinje. Alergeni životinja se nalaze u sekretu lojnih žlezda i dlaci. Gljivice su relativno slabi alergeni. Optimalni uslovi za njihov rast su mračne, vlažne i slabo provetravane prostorije (30).

Tabela 3. Pokretači astme u dečjem uzrastu (31,32)

XIV. Pokretači
<i>Respiratorni virusi *</i>
<i>Alergeni hrane **</i>
<i>Inhalatorni alergeni ***</i>
<i>Aspirin i nesteroidni antireumatici ****</i>
<i>Aerozagadjenje *****</i>
<i>Pasivno pušenje</i>
<i>Psihički stres</i>
<i>Konzervansi i veštačke boje</i>
<i>Promena vremena</i>
<i>Fizičko zamaranje</i>
<i>Sinuzitis *****</i>

* Najčešće rinovirusi (skoro 85% svih napada astme se javlja posle infekcije ovim virusima).

** U male dece su od velikog značaja (posebno alergen mleka i jaja), dok sa uzrastom gube važnost.

*** Imaju relativno mali značaj kao pokretači, sem ukoliko se nalaze u veoma visokoj koncentraciji (npr. ukoliko dete prenoći u kući koja dugo nije provetravana, sa velikom količinom alergena grinja). Važni su kao induktori astme.

**** Mnogo manji značaj nego u odraslih (svega oko 2% dece sa astmom reaguje bronhospazmom pri primeni salicilata i antireumatika).

***** Posebno tip aerozagadjenja tipa gasova NO, NO₂, SO₂ itd. (dim izaziva hronični bronhitis i malignitete pluća)

***** Pogoršavanje simptoma alergijskog rinitisa i sinuzitis dovode do pogoršavanja astme, a njihovo lečenje do suzbijanja simptoma.

VI. PREVENCIJA ASTME

Iako se dugo pokušava sa prevencijom dečje astme, rezultati nisu ohrabrujući. Najveći broj mera dovodi u najboljem slučaju do odlaganja nastanka simptoma i možda, ublažavanja težine bolesti.

Primarna prevencija obuhvata mere koje se sprovode u majke koja je atopičar (bilo da ima neku alergijsku bolest, bilo da ima visoko porodično opterećenje).

Sekundarna prevencija se odnosi na mere koje se sprovode u sredini tzv. visokorizičnog odojčeta (dete sa visokom porodičnom sklonošću ka alergiji, prisustvom težeg oblika atopijskog dermatitisa, visokim ukupnim IgE u krvi - preko deset puta višim od normalnih vrednosti, postojanjem pozitivnih kožnih proba na brojne inhalatorne i/ili nutritivne alergene) (26).

Tercijalna prevencija se sprovodi lekovima ili dijetetskim manipulacijama u deteta koje ima visok rizik za nastajanje astme. Tercijarna prevencija se pokušava primenom lekova pre pojave prvih simptoma astme ili ranom intervencijom u deteta sa visokim rizikom za nastajanje astme (tj. u momentu kada se javi prva opstrukcija). Tako se pokušava sa davanjem ovoj deci bilo preparata esencijalnih omega-6 masnih kiselina (ulje noćurka 120 do 360 mg gama-linolenske kiseline dnevno), antioksidanasa, vitamina, oligoelemenata i antihistaminika. Izvestan uspeh u smanjenju učestalosti pojave astme je postignut primenom antihistaminika cetirizina u dece sa atopijskim dermatitisom, dugotrajnom.

Znatno je efikasnija tzv. rana intervencija. Ona se sastoji u uvođenju inhalatorne steroidne terapije u dece sa visokim rizikom (pojava prve opstrukcije pre kraja druge godine života, težak atopijski dermatitis, alergija na hranu, visoki ukupni IgE, pozitivne kožne probe na inhalatorne i/ili nutritivne alergene, visoko porodično opterećenje za astmu i alergiju) u trenutku kada se jave prvi simptomi bolesti (29). Naime, epidemiološki je pokazano da preko 80% ovakve dece ima dugogodišnju, hroničnu astmu ukoliko se sa lečenjem ne počne na vreme. Suprotno tome, uvođenjem inhaliranih steroida u trajanju od oko godinu dana, procenat onih koji i dalje imaju simptome u dobu puberteta je ispod 6%.

Tabela 4. Preventivne mere za nastajanje astme

Primarna prevencija	Sekundarna prevencija
<i>Manipulacije u ishrani trudnice *</i>	<i>Dojenje (najmanje do 8 meseci deteta)</i>
<i>Planiranje porđaja van sezone sa prisutnim jakim alergenima (proleće ili jesen, posebno u muškog deteta)</i>	<i>Zabranjeno pušenje u okolini deteta</i>
<i>Stroga zabrana pušenja</i>	<i>Izbegavanje hirurških intervencija u deteta tokom prva tri meseca života</i>
<i>Ograničena upotreba lekova (posebno beta-blokatora)</i>	<i>Smanjivanje količine alergena (posebno grinja), tokom prvih šest meseci</i>
<i>Smanjiti na minimum traumatizaciju tokom porođaja</i>	<i>Kasno uvođenje jaja u ishranu dece sa atopijskim dermatitisom **</i>
	<i>Redovno vakcinisanje, uz izbegavanje uobičajenih virusnih infekcija u prvoj godini života ***</i>
	<i>U ishrani smanjiti količinu soli, zasićenih masnih kiselina, konzervansa ****</i>

* Ograničiti unos mleka na 2 dl dnevno, a jaja na 2 jajeta nedeljno.

** Godina dana bez jaja u umerenom ekcemu, dve do tri godine u izrazitom.

*** Di-Te-Per vakcina može da pojača sklonost ka alergiji, ekcemu ili astmi.

**** Ishrana bogata solju, a siromašna nezasićenim masnim kiselinama se pokazala kao faktor koji favorizuje nastajanje astme.

VII. DIJAGNOZA ASTME

Za postavljanje dijagnoze astme neophodno je:

1. Utvrditi postojanje tipičnih simptoma
2. Konstatovati u fizikalnom nalazu tipične znake
3. Ustanoviti da li simptomi reaguju na lekove za astmu (utvrditi reverzibilnost opstrukcije)
4. Utvrditi postojanje alergije
5. Isključiti druga stanja koja mogu da daju slične simptome ili znake.

Polazeći od date definicije astme koja uključuje sve do sada poznate karakteristike bolesti: hronično zapaljenje disajnih puteva, hiperreaktivnost, reverzibilnost bronhoopstrukcije različitog stepena i genetsku predispoziciju, u postavljanju dijagnoze astme treba uraditi sledeće:

1. Uzeti iscrpne podatke o sadašnjoj bolesti, podatke iz lične i porodične anamneze, kao i socio-epidemiološke podatke
2. Konstatovati u fizikalnom pregledu karakteristične znake
3. Izvršiti objektivno merenje plućne funkcije
4. Bronhospazmolizni test (terapijski provokacioni test za potvrdu reverzibilnosti opstrukcije)
5. Plućne provokacione testove (za potvrdu hiperreaktivnosti disajnih puteva)
6. Ustanoviti postojanje alergije kožnim testovima
7. Sprovesti radiografska ispitivanja
8. Laboratorijska ispitivanja
9. Bronhološka ispitivanja, indukovani sputum (33)

7.1. Anamnestički podaci. Simptomi astme imaju promenljivo ispoljavanje, neki simptomi mogu biti jedini ili dominantni. Obratiti pažnju na sledeće simptome:

- Kašalj: obično je suv. Može biti prisutan kao izolovani i prvi simptom bolesti. Posebnu pažnju obratiti na decu sa noćnim ili ranim jutarnjim kašljem, da li se javlja pri izlaganju alergenima ili iritansima (duvanski dim, jaki mirisi itd.) odnos kašlja
- Osećaj teskobe u grudima, njegovo reagovanje na primenu beta-2 agonista
- Kratkoća daha (koja nije uvek udružena sa zviždanjem)
- Zviždanje (vizing): utvrditi da li je stalan ili povremen, da li se pogoršava u toku napora i da li se brzo povlači nakon davanja inhalatornih beta-2 agonista
- Periodične napade gušenja, njihovo javljanje u određenoj sezoni u godini
- Česte "upale pluća" posebno ukoliko slabo reaguju na primenu antibiotika
- Ponavljanje "prehlada ili bronhitisa koji se spuštaju na pluća" i traju duže od 10 dana. Ukoliko je odgovor na bilo koje pitanje pozitivan, uzeti u obzir dijagnozu astme (34-38,43).

U ličnoj anamnezi utvrditi da li je dete prevremeno rođeno dete (ova deca imaju češće astmu). Ukoliko je bilo na prirodnoj ishrani utvrditi dužinu trajanja dojenja, kao i vreme uvođenja mešovite ishrane. Posebno je važno postojanje ekcema (atopijskog dermatitisa), postojanje adenoida, sinuzitisa. Obavezno pitati za vakcinacije. Pitanja iz porodične anamneze obuhvataju postojanje astme i alergije u srodnika prvog stepena srodstva (majka, otac, braća ili sestre). Socio-epidemiološki podaci se odnose na uslove stanovanja i života porodice i obolele osobe (način stanovanja, broj ukućana, broj prostorija, vlaga, način grejanja, podne obloge, posteljina, životinje u kući).

7.2. Fizikalni pregled. Obirom da je intenzitet simptoma u toku dana promenljiv, fizički nalaz kod dece sa astmom može biti uredan.

Za vreme napada se zbog bronhoopstrukcije javlja otežano i usporeno izdisanje vazduha. Usled toga u plućima zaostaje izvesna količina vazduha. Kao posledica toga razvija se hiperinflacija, rad disajne muskulature zahteva veći napor da bi se obezbedila ventilacija. Zbog toga se u disanje uključuju pomoćna respiratorna i trbušna muskulatura, inspirijumska (dijafragma, spoljni interkostalni mišići, mišići vrata) i ekspirijumska (trbušni mišići i unutrašnji interkostalni). I inspirijum i ekspirijum postaju aktivne radnje, ali je ekspirijum više pogođen jer se radi o pasivnoj radnji. **U toku fizikalnog pregleda treba obratiti pažnju na:**

- Tahipneja se javlja već kod umerene bronhoopstrukcije i pre će se ispoljiti kod mlađeg deteta nego kod deteta starijeg uzrasta. U najtežim napadima, nepostojanje tahipneje ne govori da dolazi do popuštanja napada, već progresije (tada se obično frekvencija disanja smanjuje, a pacijeni upada u letargiju, upotreba pomoćne disajne muskulature je izrazita).
- Znaci otežanog disanja (upotreba pomoćne inspirijumske ili ekspirijumske muskulature). Ovde spadaju uvlačenja juguluma i interkostalnih prostora tokom udaha i izbočenja tokom ekspirijuma, lepršanje nozdrva, kontrakcije sternokleidomastoideusa itd.
- Ortopneja (dete ne može da leži na leđima, već mora da sedne, da bi našlo oslonac za rameni pojas, čime se omogućava efikasnija upotreba pomoćne disajne muskulature).
- Grudni koš može biti distendiran, sa smanjenom respiratornom pokretljivošću hemitoraksa, eventualno postojanja subkutanog emfizema.
- Paradokсни puls je objektivna mera bronhoopstrukcije. Nastaje tako što usled povećanog pritiska u toraksu tokom ekspirijuma, dolazi do povećanja razlike u krvnom pritisku između inspirijuma i ekspirijuma. Meri se tako što se manžetna aparata za pritisak naduva do vrednosti kada se šumovi čuju i u inspirijumu i u ekspirijumu, a potom se spušta dok se ne gube u ekspirijumu. Normalne vrednosti su oko 5 mmHg, a vrednosti preko 20 mmHg označavaju težak napad koji zahteva hospitalizaciju.
- U teškoj bronhoopstrukciji se može javiti cijanoza.
- Svako suženje disajnih puteva dovodi do produžavanja ekspirijuma. Normalan odnos je 5:2 u odojčadi ili 2:1 u veće dece.
- Zviždanje (vizing), koje je uglavnom ekspirijumsko (ali se u slučaju prisustva veće količine sekreta može čuti i u inspirijumu), je prisutno kod većine dece u pogoršanju bolesti. Vrlo retko, astma se može manifestovati i izolovanim inspirijumskim vizingom, koji nastaje usled prisustva velike količine žilavog sekreta unutar disajnih puteva, koji ometaju udisanje vazduha. Jačina zviždanja nije u korelaciji sa stepenom bronhoopstrukcije. Zviždanje u astmi je uvek znak aktivnog ekspirijuma i ne može postojati bez produžeg ekspirijuma i upotrebe pomoćne disajne muskulature, kao i tahipneje. Stoga polifoni zvižduci koji nisu praćeni tahipnejom, produženjem ekspirijuma i upotrebom pomoćne disajne muskulature nisu vzing. Ovo se najčešće dešava ukoliko u gornjim ili donjim disajnim putevima postoji sekret. Zviždanje koje tada postoji je polifono (u istom trenutku vremena se čuje veliki broj zvižduka različite frekvencije), za razliku od vizinga (gde se u početku ekspirijuma čuje samo jedna frekvencija zviždanja, koja se potom smanjuje ka kraju ekspirijuma).
- Oslabljeno disanje se javlja zbog izražene bronhoopstrukcije i hiperinflacije pluća, a može biti i znak atelektaze lobusa ili lobulusa uzrokovane mukusnim čepovima.

- Rani inspiratorni pukoti (čuju se u prvoj polovini inspirijuma, dobro čujni, menjaju položaj sa promenom položaja tela ili kašljem) se javljaju ređe izolovano, češće udruženi sa ekspiratornim pukotima. Čest su nalaz kod dece sa bronhoopstruktivnim tegobama i mešaju se sa “krepitacijama” kod pneumonije.
- Isprekidan govor (dete ne može da završi rečenicu)
- Otežano hranjenje
- Uznemirenost, izmena stanja svesti (39)

7.3. Laboratorijska i druga ispitivanja

- **Alergološko testiranje.** S obzirom da je težina astme u dečjem uzrastu direktno vezana za stepen alergijske senzibilizacije, alergološko testiranje je obavezno. Određivanje ukupnih IgE je najbolje izostaviti u postavljanju dijagnoze, jer oni samo ukazuju na postojanje genetske sklonosti ka alergiji. Ukupni IgE se veoma malo menjaju tokom života, sem kod polinoze (gde rastu tokom sezone cvetanja, a smanjuju se van sezone). Određivanje specifičnih IgE se najbolje vrši prik testiranjem (od engl. reči *prick* što znači ubod). Ono je jednostavno, rezultati su brzo dostupni, jeftino je i pouzdano. Danas su kožne probe zlatni standard za utvrđivanje senzibilizacije na inhalatorne alergene. Ne bi trebalo raditi testiranje većim brojem alergena, standardna serija koja otkriva 90% senzibilisanih obuhvata grinje, grupni alergen kućne prašine, mešavinu alergena buđi, mešavinu polena trava, korova i drveća, dlaku psa, dlaku mačke i bubašvabe. Probe se u male dece uvek tumače u odnosu na histamin, usled manje reaktivnosti njihove kože. Svaka papula čija je površina 25% one koju daje histamin je pozitivna. U manjem broju slučajeva (najčešće deca sa atopijskim dermatitisom), senzibilizacija na alergene hrane igra važnu ulogu u etiopatogenezi astme. Takođe je potrebno ograničiti broj alergena za rutinsko testiranje na najvažnije (jaja, mleko, soja, koštunjavo voće, riba, plodovi mora). Samo ako su probe neizvodljive (postoji veliki ekcem na koži, dete je pod antihi-staminicima itd.), mogu se uraditi testovi *in vitro* (RAST, ELISA, ImunoCAP i drugi).
- **Ispitivanje plućne funkcije.** Jedna od osnovnih osobina astme je opstrukcija protoka vazduha kroz disajne puteve. Ona se može dokazati izvođenjem testova plućne funkcije. Testovi za ispitivanje plućne funkcije su korisni za postavljanje dijagnoze astme, procenu težine bolesti i praćenje efekta terapije (44). Izvode se u toku akutnog pogoršanja, kao i u remisiji bolesti jer obezbeđuju realnu procenu stepena reverzibilnosti opstrukcije disajnih puteva i praćenje toka bolesti. Treba imati u vidu da je varijabilnost testova kod dece sa astmom velika u kratkom vremenskom intervalu, tako da je neophodno često praćenje plućne funkcije da bi se dobila prava slika težine bolesti. Značajnija je ponavljana primena jednostavnijih testova, nego jednokratno korišćenje složenih testova. Za izvođenje testova potrebna je dobra saradnja sa pacijentom kao i obezbeđenje pravilne tehnike njihovog izvođenja. Najjednostavniji test koji se može izvoditi već od treće godine života je određivanje vršnog ekspiratornog protoka – PEF(40). On predstavlja maksimalnu brzinu protoka tokom forsiranog izdisanja vazduha, odražava težinu opstrukcije u velikim disajnim putevima. Njegov glavni nedostatak je što vrednost može biti normalna (u slučajevima kada pacijent ima opstrukciju malih disajnih puteva). Takođe, standardna greška instrumenta je dosta visoka (i do 15%). Merenje vršnog ekspiratornog protoka pomoću merača vršnog protoka (pikfloumetra) značajno je za praćenje individualnih varijacija PEFR u dece astmatičara. Ono pomaže bolesniku da rano otkrije pogoršanje svoje bolesti, kao i da

prati efekat lekova koje prima. Merači vršnog protoka su jeftini, laki i jednostavni za upotrebu. Težina astme se procenjuje ne samo stepenom smanjenja vrednosti PEF-a, nego i dnevnim varijacijama ove vrednosti. Merenje vrednosti se vrši najmanje tri puta dnevno (ujutro, u toku dana i uveče). Nakon praćenja u toku dužeg vremenskog intervala (mesec ili dva), izračunava se koeficijent varijacije po sledećoj formuli:

$$(\text{maksimalna vrednost} - \text{minimalna vrednost} / \text{srednja vrednost}) \times 100$$

Kod zdravog deteta koeficijent varijacije je manji od 20%. Odmah nakon ustajanja dnevne vrednosti PEF-a su najniže, a razlike vrednosti PEF-a u jutarnjim i večernjim satima kod astmatičara su preko 20%. Opseg varijacija je približno srazmeran težini bolesti.

U dece starije od šest godina izvodi se spirometrija. Najvažniji parametar bronhoopstrukcije je forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1). Pri istom manevru dobija se i forsirani vitalni kapacitet (FVC) koji je značajan pokazatelj u pacijenata sa bronhoopstrukcijom težeg stepena (fenomen “zarobljavanja vazduha”). Vrednosti dobijene tokom spirometrijskih testova porede se sa referentnim vrednostima za određen pol, uzrast i visinu deteta. Donja granica normale je 80% referentne vrednosti. Pošto je FEV1 smanjen kada je smanjen i FVC, procena postojanja i težine bronhoopstrukcije vrši se na osnovu odnosa FEV1 i FVC (Tifno indeks, snižen ukoliko je ispod 80%). Maksimalni ekspiratorni protok 75-25% FVC (FEF 25-75%) ukazuje na opstrukciju malih disajnih puteva i može biti snižen (<60%) kada su ostale vrednosti uredne. Međutim, test je jako promenljiv, tako u tumačenju treba biti veoma oprezan. Kao najvažniji parametar se uzima FEV1, jer je najreproducibilniji.

- **Bronhodilatatorni test.** On se izvodi kod dece kod koje se klinički ili ispitivanjem plućne funkcije utvrdi postojanje bronhoopstrukcije, a u cilju utvrđivanja reverzibilnosti opstruktivnog poremećaja nakon davanja kratkodelujućih inhalatornih beta-2 agonista (2 doze merno-doznog spreja salbutamola). Za procenu odgovora se obično upoređuju vrednosti FEV1 i FVC, pre i posle davanja leka. Pozitivan test podrazumeva povećanje vrednosti FEV1 za 15%, 15-20 minuta nakon davanja leka. Kod male dece kod koje nije moguće uraditi spirometriju, pozitivnim testom se smatra poboljšanje ili normalizacija auskultatornog nalaza na plućima 15 minuta nakon primene bronhodilatatora. Negativan test ne znači da je opstrukcija ireverzibilna, te ga treba ponoviti nakon davanja drugog leka ili posle nekoliko dana davanja steroida.
- **Bronhoprovokacioni test.** Bronhoprovokacioni test histaminom ili metaholinom je najčešće korišćen u kliničkoj praksi, izvodi se samo u slučajevima kada je plućna funkcija uredna, ali podaci iz istorije bolesti pacijenta ukazuju na verovatno postojanje astme. Prate se vrednosti FEV1, pre i posle davanja određenih koncentracija histamina, a test se smatra pozitivnim ako dođe do smanjenja za 20% u odnosu na početne vrednosti. Pozitivan test je dokaz hiperreaktivnosti disajnih puteva koja može postojati i u drugim stanjima i bolestima (npr. posle virusnih infekcija, cističnoj fibrozi, bronhopulmonalnoj displaziji itd.), a koristan je u postavljanju dijagnoze astme posmatran samo u sklopu sa podacima iz istorije bolesti i drugim pozitivnim testovima. Bronhoprovokacioni test naporom je specifičniji, ali manje senzitivniji od histaminskog ili metaholinskog provokacionog testa. Oko 80 - 90% dece sa astmom nakon opterećenja reaguje bronhoopstrukcijom, pa se ovaj test ukoliko je pozitivan, može smatrati pouzdanim kriterijumom u postavljanju dijagnoze bolesti. Opterećenje pacijenta (na ergometru, pokretnoj traci ili trčanjem) spovodi se najmanje 6 minuta, srčana frekvenca treba da dostigne 85% maksimalne za uzrast, a pad plućnih funkcija nastupa nakon 5-10 minuta (41, 42.).

- **Radiografska ispitivanja.** Rentgen pluća je najčešće uredan ili postoje znaci hiperinflacije. Prolazni infiltrati u srednjem režnju, atelektaza ili parcijalni pneumotoraks su redak nalaz. Snimak pluća treba uraditi kod sve dece koja su u postupku ispitivanja bolesti, da se isključe neka druga stanja i bolesti koja mogu dati vizing. Rentgen sinusa ne daje značajne informacije, često je lažno pozitivan. Kompjuterizovana tomografija pluća se koristi u dece kod koje postoji sumnja na postojanje bronhiektazija.
- **Laboratorijska ispitivanja.** Broj eozinofilnih granulocita u perifernoj krvi je često povišen, a ponekad povišenje prethodi pogoršavanju ili reaktivaciji astme. Eozinofili u brisu nosa su povišeni (preko 10% eozinofila u odnosu na ukupan broj ćelija u vidnom polju preparata brisa nosa) kod bolesnika sa astmom, alergijskim rinitisom, hroničnim nealergijskim rinitisom, nazalne polipoze, preosetljivosti na aspirin. Pregled sputuma je koristan za dijagnozu i praćenje efekta terapije. Kod starije dece se dobija direktno ili posle inhalacije fiziološkog rastvora (indukovani sputum). Pregledom sputuma u astmatičara mogu se videti brojni eozinofili, Curschmannove spirale (bele i žute sluzne niti obavijene finim vlaknima unutar kojih se obično nalaze eozinofili) i Charcot Leyden-ovi kristali (bezbojni heksagonalni kristali šiljatih krajeva) (45). Ispitivanja markera inflamacije u opremljenim centrima može biti od koristi u proceni stepena inflamacije i odgovora na primenjenu terapiju. Najčešće se koristi praćenje eozinofilnog katjonskog proteina (ECP) (46).
- **Bronhološka ispitivanja.** Bronhološka ispitivanja se kod dece u dijagnostičkom algoritmu astme koriste u komplikovanim ili nejasnim slučajevima. Informacije koje se mogu dobiti primenom bronhoskopske metode su brojne, a uzima se bronhoalveolarna lavaža ili biopsija uzoraka sluznice. Bronhoskopskih pregledom otkriva se hiperemična i edematozna sluzokoža, dok lavaža pokazuje povežan broj limfocita i eozinofila.

VIII. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ASTME

Astma je bolest čija se dijagnoza kod veće dece najčešće lako postavlja posle iscrpno uzete anamneze (u 80-90% slučajeva upućuje na dijagnozu) i obavljenih spirometrijskih testova i/ili redovnim praćenjem vršnog ekspiratornog protoka. Kriterijumi postavljanje dijagnoze su dati na tabeli 5.

Tabela 5. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze astme

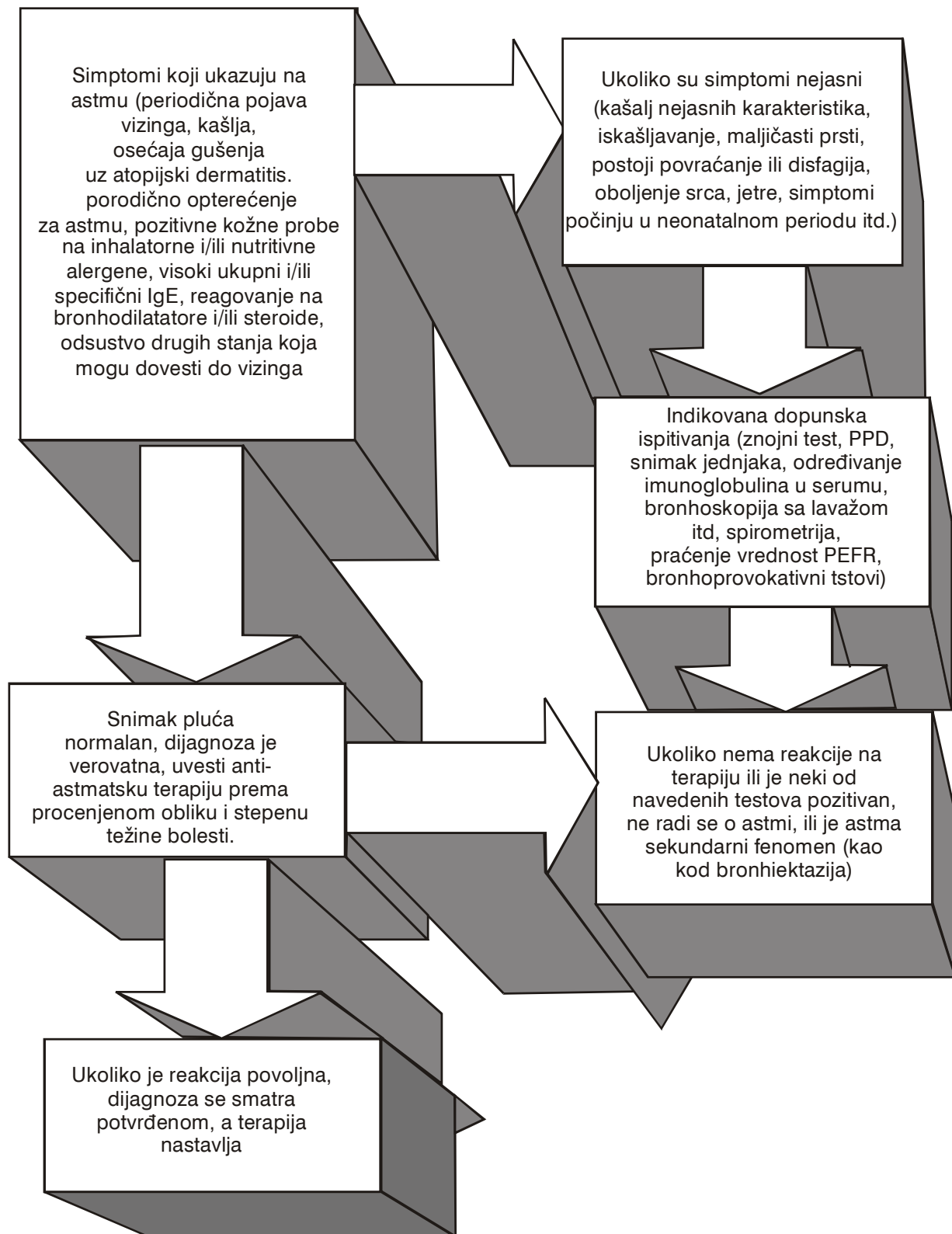
Simptomi (postojanje bilo kog od nabrojanih, isključiti najpre druga stanja koja ih mogu izazivati)	Pomoćni kriterijumi
Vizing	Dokazivanje reverzibilnosti opstrukcije spirometrijom ili gubljenje simptoma posle primene bronhodilatatora i/ili steroida
Karakterističan kašalj	
Osećaj gušenja ili nedostatka vazduha (dispneja)	Promene na snimku pluća, koje se gube posle primene antiastmatske terapije
Podaci o rekurentnim bronhitisima i/ili pneumonijama, posebno ako dugo traju ili slabije reaguju na primenjenu terapiju	

Diferencijalno-dijagnostički problem kod veće dece sa simptomima sličnim astmi mogu uzrokovati sledeća stanja i bolesti:

- Mehanička opstrukcija disajnih puteva (najčešće uzrokovana stranim telom, ostali uzroci su ređi). Za razliku od astme vizing je najčešće jednostran ili postoji stridor udružen sa vizingom. Na snimku pluća se obično vide unilateralna atelektaza, ređe hiperinflacija (u adolescenata). Ređe, kod dece sa vizingom treba posumnjati i na primarnu tuberkulozu pluća, kada zbog povećanih limfnih čvorova lokalizovanih oko traheje i velikih bronha dolazi do ekstramuralne kompresije (ređe intramuralne nakon provaljivanja sadržaja iz žlezde u bronh) i do sužavanja lumena disajnog puta.
- Srčana insuficijencija je ređi uzrok vizinga. Nastaje zbog plućnog edema ili povećanog plućog kapilarnog pritiska, a simptom se mogu javljati epizodično. Otkrivanje prave prirode bolesti može predstavljati problem u odojčadi i male dece.
- Disfunkcija glasnih žica je stanje koje se ispoljava kod adolescenata ili mladih odraslih osoba i vrlo često pogrešno dijagnostikuje kao astma. Karakteriše ga paradoksalno kretanje glasnih žica u toku disanja (sužavanje pri udahu, širenje tokom izdaha). Disfunkcija glasnica je posledica emocionalnog poremećaja, pa na dijagnozu upućuje ispoljavanje simptoma u određenim stresnim situacijama. Simptomi se ne javljaju tokom noći za vreme sna. Dijagnoza se postavlja posmatranjem kretanja glasnica fiberbronhoskopom, a spirometrija registruje inspirijumsku opstrukciju.
- Infekcije sa *Mycoplasma pneumoniae* u veće dece. Bolest počinje malaksalošću, glavoboljom ili febrilnošću. Kašalj je uporan, suv, ponekad se javlja sputum sa primesama krvi. Infekcija je u oko 40% slučajeva praćena vizingom.
- Dva infektivna oboljenja su najčešći problem u diferencijalnoj dijagnostici astme. U male dece to je akutni virusni bronhiolitis, a u starije pneumonija. Akutni virusni bronhiolitis je veoma čest u odojčadi (pogađa oko 10% odojčadi) i javlja se u toku epidemija tokom zime i ranog proleća. Najčešće ga izazva respiratorni sincicijalni virus (RSV), ređe virus parainfluenze ili drugi respiratorni virusi. Klinička slika je skoro identična sa astmom. Razlog je u činjenici da zapaljenje bronhiola dovodi do njihove opstrukcije, pa se bolest funkcionalno ponaša kao astma sa opstrukcijom u malim disajnim putevima. Kod ove dece vizing je stalno prisutan, a odgovor na bronhodilatatore i kortikosteroide je nezadovoljavajući (što je i karakteristika astme u tom uzrastu). Podaci koji upućuju na to da dete verovatno ima astmu su: postojanje perioda bez ikakvih tegoba (što ne mora biti uvek slučaj), noćni kašalj, kašalj u toku smejanja, plakanja ili napora, dobar odgovor na inhalatorne bronhodilatatore (koji često izostaje), podaci o atopijskim manifestacijama ili bolestima u ličnoj i porodičnoj anamnezi. Što je najgore, početak pojave simptoma je u obe bolesti vezan sa respiratornim virusnim infekcijama. U veće dece, fizikalni nalaz u pneumoniji takođe može podsećati na onaj u astmi. Najpre, usled prisustva eksudata u bronhu, disanje je oslabljeno (u astmi je oslabljeno usled postojanja mukusnih čepova). Rana inspirijumska pucketanja mnoge lekare asociraju na "krepitacije" (pucketanja koja su se nekada smatrala patognomoničnim za pneumoniju, a koja danas nemaju značaj). Ni laboratorijski podaci nisu od koristi, jer davanje beta-2 agonista povećava broj leukocita i do 20×10^4 , dok davanje steroida povećava broj polimorfonukleara. Stoga tek snimak pluća daje definitivni odgovor, uz postojanje drugih znakova astme (produžen ekspirijum, vizing – koji se može ponekad čuti u virusnim pneumonijama, prisustvo atopije).

- Perzistirajući simptomi, izostanak poboljšanja na date lekove, perzistirajuće radiološke promene i pridruženost drugih simptoma i znakova bolesti, treba da pobude sumnju na postojanje alternativne dijagnoze. Akutna virusna oboljenja gornjih disajnih puteva (posebno kod odojčeta) dovode do prolongiranog kašlja, posebno noću, nazalne opstrukcije i stalne sekrecije. Auskultatorni nalaz na plućima (grubi rani inspiratorni pukoti, kao posledica prenesenih zvučnih fenomena iz gornjih disajnih puteva), ređe polifoni vizing koji nastaje zbog opstrukcije disajnih puteva sekretom su nalaz koji se vrlo često pogrešno dijagnostikuju kao astma. Pregled od strane otorinolaringologa, izostanak odgovora na inhalatorni bronhodilatator i poboljšanje nakon primene nazalnih dekonjestiva, ukazuje na pravu dijagnozu. Recidivirajući ili perzistirajući simptomi, nazalna sekrecija i kašalj, kao i postojanje pansinuzitisa zahtevaju ispitivanje u pravcu sindroma cilijarne diskinezije. Često se deca sa simptomima akutnog subglotičnog laringitisa pogrešno dijagnostikuju kao bronhoopstrukcija. Kod ovih pacijenata, uzrasta najčešće do dve godine, simptomi nastaju naglo, obično noću, karakteriše ih promuklost, karakterističan kašalj (kao lavež psa) i inspiratorna dispneja. Davanje bronhodilatatora inhalatornim putem kod ovih pacijenata je bez efekta. Kongenitalne anomalije disajnih puteva (traheomalacija, bronhomalacija, vaskularni prsten, traheozofagealna fistula) mogu da budu diferencijalno dijagnostički problem u odojčadi i male dece. Ovde je vizing perzistentan i refrakteran na bronhodilatatore, a mogu dominirati i drugi simptomi i znaci koji nisu karakteristični za astmu (napr. naglašen inspiratorni vizing, zakašljavanje pri hranjenju ili recidivirajuće ili perzistentne infiltrativne senke na plućima). Gastroezofagealni refluks dovodi do čestih mikroaspiracija kiselog sadržaja iz želuca u pluća. Može biti uzrok perzistirajućeg vizinga koji se poboljšava nakon korekcije u ishrani i menjanjem položaja u kome se dete drži ili postavlja. Dijagnoza gastroezofagealnog refluksa može biti otežana jer gastroezofagealni refluks često prati astmu. Obliterirajući bronhiolitis je vrlo retka bolest, a karakteriše je fiksna opstrukcija disajnih puteva (usled njihove obliteracije) i perzistirajući vizing.

Slika 1. Algoritam za dijagnostikovanje astme u dečjem uzrastu



- Nastaje kao komplikacija teških virusnih infekcija respiratornog sistema. Bronhopulmonalna displazija se razvija uglavnom kod prevremeno rođene dece sa nezrelim plućima koja zbog respiratornog distresa zahtevaju dužu intenzivnu negu i primenu mehaničke ventilacije ili oksigenoterapije. Veći broj dece u starijem uzrastu gube svoje simptome, ali izvestan broj pacijenata u kasnijem uzrastu nastavlja da ima recidivirajuće tegobe. Kod ove dece postoji hiperreaktivnost disajnih puteva. Cistična fibroza je autosomno recesivno obolenje koje kod velikog broja obolelih uzrokuje tešku i progresivnu plućnu bolest i insuficijenciju pankreasa. Kod izražene plućne forme bolesti dugo vremena mogu se javljati recidivirajuće bronhopneumonije, koje ne moraju biti praćene gastrointestinalnim tegobama ili upadljivim poremećajem u rastu i razvoju deteta. Stoga određivanje hlorida u znoju treba raditi kod sve dece sa recidivirajućim bronhopneumonijama nejasne etiologije (vrednosti preko 60 mmol/l su patološke) (47).

Tabela 6. Diferencijalna dijagnoza astme

Simptomi i/ili znaci	Odojče	Veće dete
Vizing koji se menja sa položajem tela	Anomalije velikih krvnih sudova, gastroezofagealni refluks (GER)	GER
Nenapredovanje	Cistična fibroza, traheo- ezofagealna fistula (TEF), bronhopulmonalna displazija	Cistična fibroza
Otežano hranjenje	GER, TEF	GER
Akutni početak	Krup, strano telo traheje ili ezofagusa	Strana tela
Febrilnost	Bronhilitis	Mycoplasma pneumoniae
Vizing udružen sa stridorom	Stenoza traheje i/ili bronha, krup, anomalije velikih krvnih sudova	Strana tela, disfunkcija glasnih žica

IX. OBLIK I KLASIFIKACIJA BOLESTI

Klasifikacija astme u dečjem uzrastu nije jednostavna i zavisi od uzrasta deteta. Stoga se deli na: astmu u detete do dve godine (tzv. infantilna astma), astmu predškolskog deteta i astmu školskog deteta i adolescenta (48).

- *Astma u deteta do dve godine.* S obzirom da u ovom uzrastu virusne infekcije veoma često izazivaju vizing, potrebno je odvojiti izolovane, pojedinačne epizode (jednu epizodu ima oko polovina dece, a dve oko trećine) od astme (oko 15% dece koja su imala jednu ili dve epizode vizinga kasnije oboleva od astme). Stoga se prva i druga bronhopneumonija u uzrestu do dve godine, označavaju terminom bronhilitis, dok se kasnije epizode označavaju kao napadi ili pogoršavanja (egzacerbacije) astme. Jedini izuzetak je dete sa teškom perzistentnom astmom, gde se već prvi ataci bronhopneumonije mogu označiti kao napadi astme. Klasifikacija infantilne astme je data na tabeli 7 (34,37-38,48-49).

Tabela 7. Klasifikacija astme u dete do dve godine života (infantilna astma)

Intermitentna	Perzistentna
Više recidiva opstrukcije (do pet puta godišnje, u sklopu virusnih infekcija, epizode ne traju duže od 5-7 dana, dete između opstrukcija nema tegobe, opstrukcije se javljaju uglavnom u sezoni proleće/jesen, atopija može biti prisutna ili ne)	Sezonska (učestale opstrukcije između septembra i aprila, izazvani virusnim infekcijama, atopija može biti prisutna ili ne)
	Umerena perzistentna (preko 6-8 opstrukcija godišnje, traju desetak dana ili duže, atopija obično prisutna, postoje tegobe između opstrukcije)
	Teška perzistentna (visok atopijski status, veći broj bronhoopstrukcija, opstrukcije traju dugo, povremeno su veoma intenzivne)

- *Predškolska deca.* U ovom uzrastu se bronhoopstrukcije javljaju nešto ređe, a s obzirom da se bronhiolitis u njih više ne javlja, uobičajeno je da se prve dve epizode opstrukcije označavaju terminom *prva ili druga bronhoopstrukcija*. Za treću i ostale epizode se koristi termin napad ili egzacerbacije astme. Klasifikacija astme u ovom uzrastu je data na tabeli 8.

Tabela 8. Klasifikacija astme u dece preko dve godine života

Intermitentna	Perzistentna
Astma koja se manifestuje samo kašljem	Blaga (6-8 napada godišnje, opstrukcije traju 5-7 dana, van opstrukcija potreba za primenom bronhodilatatora najmanje jedan dan u nedelji)
Astma koja se manifestuje samo posle fizičkog zamaranja (bez znakova drugih bolesti u kojima se javlja astma izazvana naporom)*	Umerena (napadi na oko mesec dana, potreba za bronhodilatatorima najmanje dva dana u nedelji, između opstrukcija postoji astma izazvana naporom i/ili noćna astma)***
Blaga intermitentna (opstrukcije na oko dva meseca, između simptoma bez tegoba, bez težih opstrukcija)	
Ozbiljna intermitentna (manji broj veoma teških napada, između napada su simptomi odsutni)**	Teška (simptomi svakodnevnih, fizička aktivnost ograničena)

* Astma izazvana naporom se često javlja kod alergijskog rinitisa, bronhopulmonalne displazije, posle virusnih infekcija itd.

** U nekim od ovih slučajeva se radi o visokoj alergijskoj senzibilizaciji na pojedine alergene, pa napadi nastaju posle kontakta sa visokom koncentracijom ovih alergena (npr. gradska deca, senzibilisana na grinje, dobijaju teške napade pri boravku na selu u sredini sa visokom koncentracijom grinja u jastucima sa perjem ili vunanim prekrivačima)

*** Noćna astma se definiše kao pojava kašlja i/ili čujnog wheezinga u ranim jutarnjim satima (oko 4 ujutru).

- Astma posle sedme godine. U ovom uzrastu, astma je slična onoj u odraslih. Oblici su praktično identični onima kod predškolskog deteta, uz jedan izuzetak. U grupi dece sa intermitentnim simptomima postoje i oni čija se astma ispoljava samo nepodnošenjem fizičkog zamaranja. Oko 5% dece koja izbegavaju nastavu fizičkog boluje od astme. Stoga se uvek uz podatak o lošoj toleranciji zamora, mora učiniti bronhoprovotivni test sa zamaranjem.
- Adolescenti. Zbog negativističkog stava prema dijagnozi i lečenju, predstavljaju veoma rizičnu grupu. Najveći broj adolescenata neredovno uzima lekove, a usled dužeg trajanja bolesti i nereagovanja na prve simptome opstrukcije, skloni su da upadaju u veoma teške, pa i fatalne napade. Stoga veliki broj svetskih autora astmu u adolescenata svrstava u posebnu kategoriju, u kojoj je pristup bolesti u velikoj meri drugačiji (npr. umesto primene inhalatorne terapije, koju adolescenti veoma nerado koriste jer ih je sramota, koriste se oralni lekovi znatno manjeg efekta, koji se mnogo redovnije koriste). Takođe, neophodno je da se u lečenje problematičnih adolescenata uključi i socijalni radnik, psiholog, škola, itd.

X. ANTIASMATSKI LEKOVI

Astma je hronična bolest, koja se kod velikog broja obolelih leči dugotrajno, svakodnevnom primenom lekova. Monoterapija je retko moguća, pa je neophodno poznavanje mehanizam delovanja lekova za astmu, da bi se njihovim pravilnim kombinovanjem dobio optimalan efekat. Koriste se dve grupe lekova: za otklanjanje i profilaksu (sprečavanje) simptoma bolesti i za suzbijanje opstrukcije (34, 37-38, 48, 50, 51).

10.1. Lekovi za kontrolu bolesti (proflaksu)

Koriste se svakodnevno i dugo radi održavanja kontrole bolesti. Ovoj grupi pripadaju antiinflamatorni lekovi, dugodelujući bronhodilatatori i teofilin u obliku sa sporim oslobađanjem. Antiinflamatorni lekovi, posebno inhalacioni kortikosteroidi su najefikasniji lekovi iz ove grupe. Njihova dugotrajna primena smanjuje učestalost egzacerbacija (pogoršavanja), ublažava hronične simptome, snižava bronhijalnu hiperreaktivnost, popravlja plućnu funkciju i kvalitet života. Primenjeni veoma rano, u početnim fazama bolesti, možda mogu i da dovedu do trajnog izlečenja.

Inhalacioni kortikosteroidi imaju brojna protivzapaljenjska delovanja (52). Učestvuju u inhibiciji metabolizma arahidonske kiseline, sinteze leukotriena i prostaglandina, smanjuju mikrovaskularnu propustljivost, inhibiraju stvaranje i sekreciju citokina, sprečavaju migraciju i aktivaciju ćelija koje učestvuju u zapaljenju i povećavaju broj i osetljivost beta-receptora glatkih mišića bronha. Ovakvo delovanje omogućava dobru kontrolu bolesti, uz smanjenje učestalosti neželjenih efekata sistemskih kortikosteroida. Inhalacioni kortikosteroidi u preporučenim dozama imaju malo neželjenih efekata (kandidijaza usne duplje i grla, ponekad disfonija i kašalj zbog iritacije gornjih disajnih puteva ili direktnog delovanja na sluzokožu i mišiće larinksa). Upotreba komora i ispiranje usta vodom posle inhalacije mogu da spreče nastajanje neželjenih lokalnih efekata. Rizik od sistemskih neželjenih efekata je veoma mali i vezan je za dugotrajnu primenu visokih doza (preko 400 mcg/dan na m² površine tela za beklometazon i budezonid, odnosno preko 250 mcg za flutikazon) (53-55). Mala učestalost neželjenih efekata je uzrokovana činjenicom da preko 80% leka dospeva posle inhalacije u digestivni trakt, odakle dospeva u portnu cirkulaciju i ima visok stepen razgradnje u jetri (od 80% za beklometazon do 99% za

flutikazon). Stoga, ukoliko se poštuju preporučene doze (do 400 mcg na metar površine za beklometazon ili budezonid, odnosno 200 mcg na metar za flutikazon), ne bi trebalo da postoje neželjena dejstva inhaliranih steroida, od kojih su u dečjem uzrastu najopasniji usporenje rasta i/ili osteoporoza (56). Ovde bi trebalo pomenuti da inhalirani steroidi koji se koriste u lečenju alergijskog rinitisa imaju znatno veću stopu apsorpcije (preko 80%), pa su znatno opasniji u dugotrajnoj terapiji od onih koji se koriste u lečenju astme.

Sistemske kortikosteroide se primenjuju oralno ili parenteralno. Oralno dati imaju skoro identičnu farmakokinetiku kao pri parenteralnom davanju, pa se mogu davati svakom detetu koje ne povraća. U dece se preporučuju steroidi sa kraćim poluživotom u serumu (prednizolon ili metilprednizolon). Najčešće se koriste za kontrolu akutnih pogoršavanja bolesti ili kao uvod u prevenciju inhalacionim steroidima (tada se daju tokom 5 do 7 dana, a doza je 20 mg/dan za predškolsku decu, 30 mg/dan za veću decu i 40 /dan za adolescente). U ovoj indikaciji se daju ili pre uvođenja inhalacionih steroida ili uporedo sa njima. Kod teške perzistentne astme nekada je potrebno dugo davati ove lekove i to svaki drugi dan u jutarnjoj dozi.

Natrijum-kromoglikat (kromolin) je lek čiji mehanizam delovanja još uvek nije u potpunosti poznat. Zna se da delimično inhibira oslobađanje medijatora iz mast ćelija, ali ima autora koji mu osporavaju antiinflamatorna svojstva. Koristi se inhalacionim putem u dugotrajnoj prevenciji astme, a neželjeni efekti su retki (57). Njegovu primenu ograničava relativno skroman klinički efekat i veliki broj dnevnih doza (u početku se mora koristiti četiri puta dnevno, kasnije tri puta). Nedokromil-natrijum, srodni lek kromoglikatu, koristi se u sličnim indikacijama, ali mu je osnovna uloga prevencija astmatskog kašlja i astme izazvane naporom. Primenjuje se takođe u obliku inhalacije, a može se davati u dve dnevne doze.

Dugodelujući bronhodilatatori (salmeterol i formoterol) otklanjaju i sprečavaju bronhokonstrikciju i simptome, ali malo utiču na zapaljenje u disajnim putevima, niti značajnije utiču na hiperreagibilnost bronha. Njihov efekat traje oko 12 sati, pa su zato pogodni za lečenje noćne astme. Daju se inhalacijskim putem, a njihovo mesto u lečenju dečje astme do danas nije precizno definio. Neželjeni efekti su tahikardija, anksioznost, mišični tremor, glavobolja i hipokalijemija. Ovi lekovi se ne primenjuju kao monoterapija, već samo kao dodatak antiinflamacijskim lekovima.

Sporooslobadajući teofilinski preparati (metilksantini) imaju i bronhodilatatorna i antiinflamatorna svojstva. Deluju izgleda inhibicijom fosfodiesteraze, a u prevenciji se daju oralnim putem. Dugotrajno lečenje sporooslobadajućim teofilinom efikasno kontroliše bolest i popravlja plućne funkcije, ali ima i neželjena dejstva. Ima naime malu terapijsku širinu i veliku varijabilnost u metabolizmu (poluživot u serumu se u dece kreće između 1,5 i 9 sati). Brojni lekovi (najpre makrolidni antibiotici) produžavaju poluživot u serumu. Kontraindikovani su u dece sa konvulzivnim oboljenjima. U školske dece postoje neprijatna propratna dejstva: glavobolja, nesаница, poremećaj koncentracije itd. Teofilin se uglavnom daje u jednoj dnevnoj dozi, uveče oko 19 časova (2/3 ukupne dnevne doze).

Antagonisti leukotriena ili inhibitori njihove sinteze (zafirlukast, pranlukast, montelukast u prvoj grupi i zileuton u drugoj) smanjuju stvaranje leukotriena. S obzirom na malu učestalost aspirinske astme u dece (što je njihova glavna indikacija), imaju mali značaj u lečenju dečje astme.

Ketotifen je oralni antihistaminik, mehanizam njegovog efekta nije u potpunosti poznat. Danas se koristi znatno ređe nego ranije, a može se pokušati u manje dece i lakšim oblicima perzistentne astme ili u kombinaciji sa inhaliranim steroidima u manje dece u koje su virusne infekcije osnovni pokretač opstrukcija. Najčešće neželjene pojave su sedacija i povećanje telesne težine.

10.2. Lekovi za suzbijanje opstrukcije

Ova grupa lekova primenjuje se u cilju brzog otklanjanja bronhoopstrukcije pri pogoršavanju bolesti.

Kratkodelujući beta-2 agonisti (salbutamol, fenoterol, terbutalin i drugi) su lekovi čiji je osnovni efekat bronhodilatacija. Pored toga, oni ubrzavaju mukocilijarni klirens i smanjuju propustljivost krvnih sudova. Mogu se primeniti inhalacionim ili oralnim putem. Inhalacioni put je znatno bolji, jer je ukupna doza leka višestruko manja, brzina delovanja znatno veća, a efekat bolji. Inhalatorno dat salbutamol (2 doze spreja, tj. 200 mcg) ima tri puta jače dejstvo od 2 mg oralnog leka, a efekat nastupa već posle pet minuta (oralno datog tek posle 40 minuta). Usled manje doze imaju manje neželjenih efekata (najčešći su u kardiovaskularnom sistemu, ponekad postoji tremor skeletnih mišića, glavobolja). U male dece se mogu javiti izražene hipokalemije i hiperglikemija pri davanju visokih doza.

Sistemske kortikosteroidi (prednizolon, prednizon, metilprednizolon) koji se daju oralno ili parenteralno (5-7 dana) imaju dobar efekat na brzo otklanjanje simptoma pogoršanja astme. Stoga se oni ovde javljaju kao sredstva za suzbijanje opstrukcije. Značajnija neželjena dejstva sistemskih kortikosteroida nisu primećena ukoliko se ovakve kratke kure primene do pet puta godišnje.

Antiholinergici (ipratropium, oksitropium, tiotropium) su lekovi koji bronhodilatatorni efekat ostvaruju inhibicijom parasimpatikusa. Zato najbolje deluju na tzv. refleksnu astmu (bronhospazam posle inhalacije iritansa ili kod astme izazvane naporom). Neželjeni efekti su minimalni (suvoća usta, neprijatan ukus u ustima).

Kratkodelujući teofilin (aminofilin) primenjuje se oralnim ili parenteralnim putem. Mehanizam delovanja je bronhodilatacija, ali je manje efikasan za brzo otklanjanje simptoma bolesti nego inhalacija beta-2 agonista. Treba ga primenjivati obazrivo zbog mogućih neželjenih efekata, koji zavise od koncentracije leka u serumu. Njihova indikacija su napadi astme koji ne reaguju na do tada primenjene beta-2 agoniste i kortikosteroide za sistemsko davanje.

XI. INHALACIONI PUT PRIMENE LEKOVA

Inhalacioni put primene lekova zasniva se na logičnoj osnovi boljeg delovanja leka ukoliko stupa u neposredan kontakt s velikom površinom traheobronhijalnog stabla i alveola. Prednosti ovog načina primene lekova proizilaze iz korišćenja niskih doza leka, koji dospeva neposredno na target-tkivo, počinje da deluje brzo, a zbog niske koncentracije leka u plazmi, sistemske pojave i neželjena dejstva su retki. Inhalacionim putem najčešće se primenjuju bronhodilatatori, kortikosteroidi i protektivni preparati.

Za efikasnu inhalacionu terapiju neophodno je nekoliko uslova, a to su:

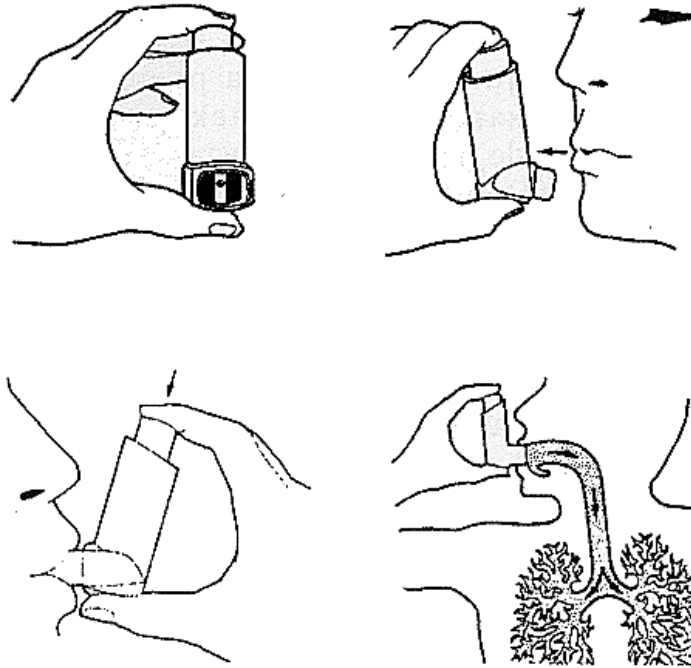
1. Male čestice leka (aerodinamički prečnik čestica manji od 5 mikrona),
2. Pravilna tehnika inhalacija,
3. Prolazni disajni putevi.

Zbog navedenih uslova, teško je obezbediti da više od 15 do 20% doze leka dospe u pluća bolesnika. Pravilna tehnika primene doziranog aerosola značajan je preduslov efikasne inhalacione terapije. Zapaženo je da bolesnici vrlo često greše i imaju teškoće prilikom inhaliranja, a u male dece je poseban problem nedostatak saradnje (ili potpuno odbijanje da se lek udahne).

Savremeni uređaji koji omogućavaju primenu lekova u inhalacionom obliku su:

1. Merno-dozni raspršivači ("pumpice", "sprejovi"),
2. Inhalatori koji sadrže lekove u obliku suvog praha,
3. Aparati za stvaranje aerosola - nebulizatori ili inhalatori.

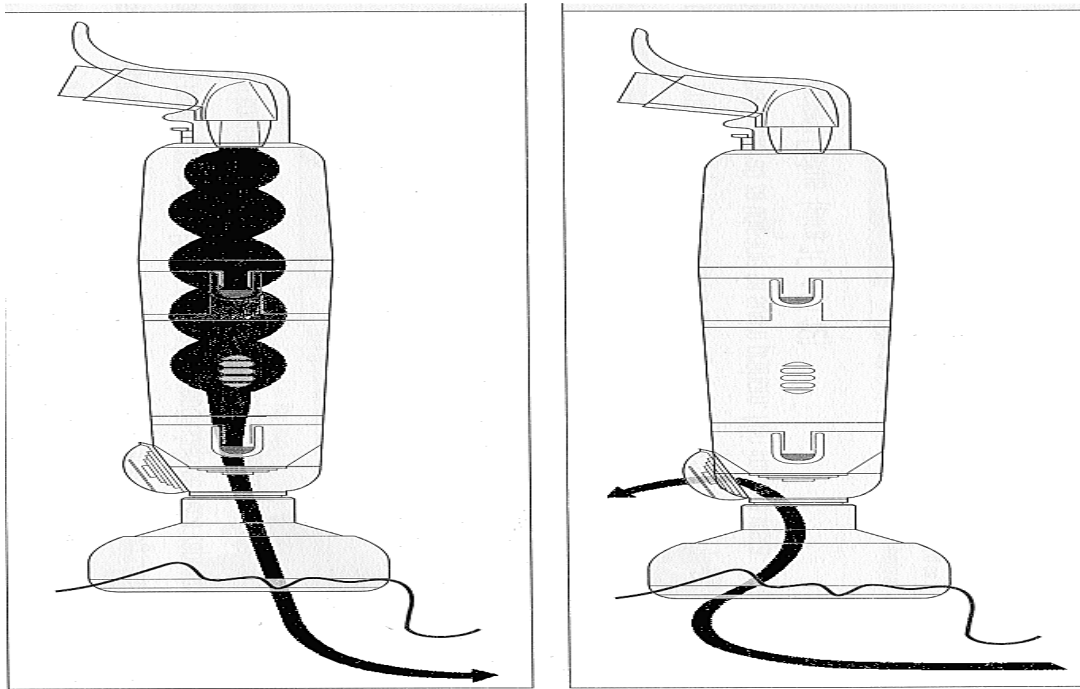
Slika 2. Merno dozni inhalatori (MDI)



Upotreba lekova u vidu aerosola (spreja). Staviti sprej iznad jezika i duboko u usta. Sklopiti usne oko nastavka. Istovremeno pritisnuti sprej i duboko i jako udahnuti vazduh. Uдах mora biti dovoljno dug da čestice leka dodju što dublje u pluća. Zadržati dah što duže (bar 5-10 sekundi). Izvaditi sprej i lagano izdahnuti.

U dečjem uzrastu se ne preporučuje da se merno dozni-raspršivači (MDR) upotrebljavaju direktno. Čak i adolescenti i velika deca teško koordinišu udah i pritisak na sprej, pa se velika doza leka gubi. Najbolje je da se lekovi ove vrste koriste preko "komora", posebno konstruisanih da omoguće optimalno udisanje leka. Upotreba komore, osim što otklanja potrebu za koordinacijom pri udisanju, ima još nekoliko prednosti. Najpre, doza leka koja dospeva do pluća pri upotrebi komora je najmanje dvostruko veća nego ukoliko se sprej koristi direktno. Produžavanjem pređenog puta pre udisanja, omogućava se isparavanje alkohola koji se nalazi u česticama leka, a velike čestice (koje inače ne dospevaju u male disajne puteve, te ne učestvuju u dejstvu leka, ali učestvuju u nastajanju neželjenih efekata) se talože u komori, ne dospevajući u disajne organe deteta.

Slika 3. Princip upotrebe komore za decu ispod tri godine (Babyhaler)



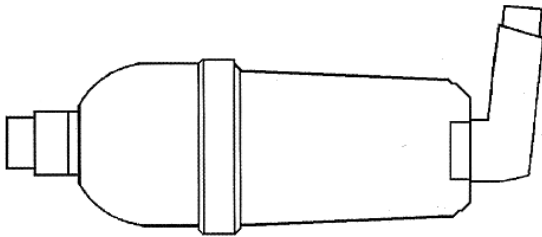
Princip inhalacija preko Babyhalera. Lek se raspršuje u komoru, odakle se pri udahu uvlači u disajne puteve kroz inspirijumski ventil. Tokom ekspirijuma, vazduh zatvara inspirijumski ventil i izlazi kroz ekspirijumski (koji je smešten na gornjem delu komore).

U dece do tri godine uzrasta, mogu se koristiti komore sa inspirijumskom i ekspirijumskom valvulom i maskom za lice. Alternativa su nebulizatori, kojih ima dva tipa (kompresivni i ultrazvučni). Kompresivni nebulizatori stvaraju aerosol strujanjem vazduha, koje raspršava lek koji je rastvoren u fiziološkom rastvoru, dok se taj efekat kod ultrazvučnih postiže treperenjem piezoelektričnog kvarcnog kristala. Oni mogu da se koriste i u dece koja ne saraduju, te ne mogu da koriste komore, a nedostaci su u dužini inhalacije (udisanje 3,5 ml rastvora leka traje desetak minuta) i dozi leka (koja je ekvivalentna oralnoj).

Takođe, ne postoji sinhronizacija stvaranja aerosola i udisanja leka, a moraju se pažljivo održavati (da se spreči kolonizacija bakterijama). Najbolje je da se koriste samo u bolnicama ili drugim zdravstvenim ustanovama za prekidanje akutnog pogoršanja astme. Za decu preko dve godine, najbolje je da se aerosol daje samo putem komore (nebulizatorom samo izuzetno u dece sa veoma jakim i teškim napadima).

Deca preko tri godine, mogu da koriste jednostavnije komore, bez maske za lice, koje poseduju samo inspirijumski ventil. Najčešće su valjkastog ili kruškastog oblika, dužine od 10 do 25 cm i različite zapremine (što je dete veće, preporučuje se veća zapremina komore). Suspenzija leka u komori se održava 3 do 5 sekundi za koje vreme bolesnik treba da je udahne.

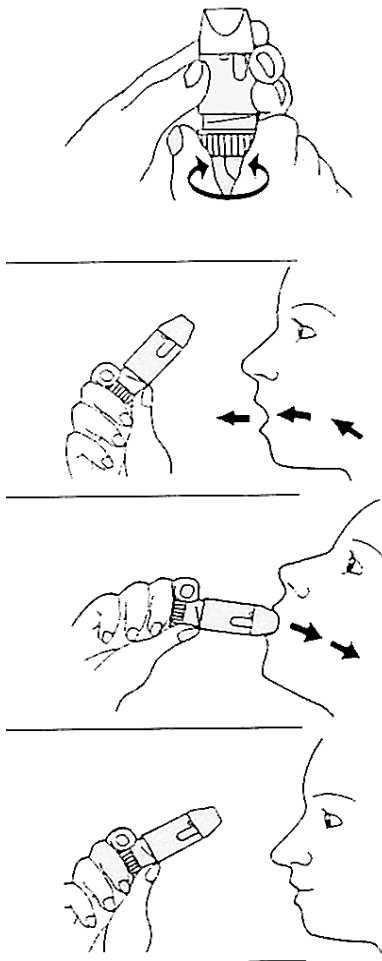
Slika 4. Princip komore sa inspirijumskom valvulom (Volumatic, Nebuhaler, Volumgal)



Ove komore imaju samo jedan ventil na ulazu u komoru. Dete posle pritiskanja spreja, koji se stavlja u komoru na zadnjem delu, udiše polako vazduh (tada se ventil otvara). Pri izdisanju ventil se zatvara, omogućavajući da lek i dalje ostane raspršen u komori. Potrebno je oko 3-5 udaha i izdaha da se udahne doza oslobodjena jednim pritiskom na sprej.

U dece koja imaju teškoće sa komorama ili se stide da ih koriste, a starija su od pet godina, mogu se koristiti aparati za udisanje sa suvim prahom. Njih ima više vrsta, a najpoznatiji su Diskhaler, Turbuhaler i Diskus.

Slika 5. Princip upotrebe Turbuhalera



Upotreba Turbuhalera. Pošto se skine zaštitna kapa, zavrtanj na dnu se okrene do kraja, a potom natrag (pri tome se čuje kako aparat škljocne). Izdahne se vazduh, a potom se aparat stavi u usta i udahne punim plućima. Potom se dah drži oko 10 sekundi. Ovo sve ponoviti još jednom do dva puta.

Slika 6. Princip upotrebe diskusa



Treba zategnuti “oroz” koji se nalazi sa strane, a potom se slično kao kod prethodnih aparata, udahne lek.

XII. KONTROLA SREDINE

Glavni alergen koji izaziva simptome u deteta sa astmom je feces kućnih grinja, što je već opisano. Njihova veličina je od 0,1 do 0,3 milimetra, što znači da se ne vide golim okom. Zbog toga oboleli i njegova porodica nisu svesni šta je uzrok simptoma. Ovaj parazit (*Dermatophagoideš pteronyssinus*), hrani se ljudskom peruti (mrtvim slojevima kože koji otpadaju sa tela). Čovek izgubi tokom dana 1,5 g peruti, što je dovoljno da nahrani više hiljada grinja. Stoga se grinje nalaze uvek u čovekovo blizini (u posteljini, madracima, foteljama, tepisima i sl.). Grinje su veoma prilagodljive i u nedostatku peruti mogu se hraniti buđima i drugim grinjama. Tako prisustvo buđi (vlage), posredno pomaže nastajanje alergije na grinje. Alergen nije sama grinja, već njen izmet, koji se i zadržava u tekstilu, u nameštaju ili tepisima i zavesama, odakle se diže u vazduh i biva udahnut. Stoga je neophodno da se iz okoline astmatičara uklone grinje. Dokle god ih ima u okolini deteta, ono će dobijati napade. Grinje su važan faktor i u izazivanju atopijskog dermatitisa (fircigera).

Preporučuje se:

- Izbacivanje perjanih jastuka, upotrebljavati samo antialergijske ili punjene sunderom
- Madrac od penaste gume, kauči i šuplji dušeci se ne preporučuju
- (vuneni dušeci se nikako ne preporučuju)
- Ukloniti tepihe (dozvoljene su samo tanke sintetske staze)
- Izbegavati teške zavese
- Pamučni prekrivači, prati ih najmanje jednom u dve nedelje
- Ne koristiti klima uređaje niti aparate za zagrevanje koji koji izduvavaju topao vazduh
- Sanirati izvore vlage u stanu
- Ne držati cveće u stanu
- Brisati prašinu mokrom krpom, ne usisavati usisivačem

U poslednje vreme se relativno dobri rezultati u suzbijanju grinja postižu industrijskim preparatima za čišćenje stana. Oni su dosta skupi, a najpoznatiji su Acarosan (pena koja se utrljava u meblirani nameštaj dva do četiri puta godišnje), Acardust (posipa se po mebliranom nameštaju nekoliko puta godišnje), Alerbiocid (prska se po stanu nekoliko puta godišnje), Paragerm (prska se dva puta godišnje), DMS (tečnost kojom se stan tretira dva puta godišnje). Iako su kućne grinje sastojak kućne prašine, usisavanje klasičnim usisivačima nema posebno povoljne efekte na smanjivanje njihovog broja i količine alergena u kući obolelog. Posle 40 minuta usisavanja jakim usisivačima, uklanja se maksimalno do 20% grinja. Dušeci sa veoma visokim sadržajem grinja, postaju rezervoar iz koga se populacija grinja stalno obnavlja. Pokazano je da se dobija skoro ista količina grinja i njihovih alergena i posle šest uzastopnih usisavanja. Roditelji često greše misleći da grinja nema u novom nameštaju. Eksperimenti su pokazali da su se grinje naselile u novi nameštaj već posle tri meseca i nalazile se u njemu u količini kao u starom.

Posle grinja, sledeći alergen po važnosti je alergen bubašvaba (skoro svako drugo dete ima senzibilizaciju na njih). Kaže se da na svaku bubašvabu koja se vidi, dolazi dvadeset koje se ne vide. Stoga u stanu treba sanirati sva vlažna mesta, uklanjati ostatke hrane.

Buđi su sledeći alergen po važnosti, ima ih desetak vrsta. Uspevaju na vlažnim mestima kako u kući, tako i napolju. Potrebno je da se u kući saniraju vlažna mesta (fungicidne boje, izolacija zidova, uklanjanje saksija sa cvećem iz okoline deteta itd.), a deca sa alergijom na buđi ne bi smela da se valjaju po suvom lišću ili senu. Ne preporučuje se ni upotreba klima uređaja, jer se gljivice naseljavaju u njemu i odatle bivaju raspršene u vazduh.

Konačno, dete sa alergijom ne bi smelo da drži domaće životinje. Alergen domaćih životinja je uglavnom poreklom iz sekreta, npr. pljuvačke mačaka. Kada mačka liže svoje krzno, pljuvačka dospeva na dlaku, a kada čovek dospe u kontakt sa opalim dlakama, dobija simptome. Alergen se zadržava u stanu i nekoliko nedelja po uklanjanju mačke iz njega, pa osetljiva osoba može da reaguje na njega u tom periodu i kada mačke nema. Skoro svaki drugi ljubitelj životinja alergičan je na alergen iz krzna svog ljubimca. Najčešći uzročnici alergije su dlake zamoraca i pasa (oko 60% osoba), potom mačke (oko 50% osoba), konja (oko 25%), ovce itd. Stoga je u porodicama gde postoje osobe sa alergijom zabranjeno držati domaće životinje. Simptomi se mogu u izvesnoj meri ublažiti kupanjem ljubimca (bar jednom nedeljno, šamponom). Poslednjih godina ima dokaza da alergija na dlake psa i konja (ne i mačke), iako dovodi do nastajanja simptoma alergije u osetljive osobe, štiti od nastajanja alergije na kućne grinje. S obzirom da je alergija na grinje znatno važnija u nastajanju astme i alergije, danas jedan broj alergologa ne savetuje više uklanjanje psa iz stana (jer je manja šteta od alergije na dlake psa, nego na *dermatophagoides*). Ukoliko dete mnogo pati, psa ili mačku mogu zameniti ribice, kornjača ili druge životinje bez krzna. Mokraća miševa i drugih glodara je ređi uzrok alergije, ali ih treba istrebiti u stanu radi opšte higijene.

Treba pomenuti da i alergeni iz hrane mogu biti uzrok astmatskih simptoma. Najčešće su u pitanju jaja, mleko, čokolada, razne vrste oraha i kikiriki, spanać, grašak, pasulj, paradajz, pojedino voće, riba, soja, plodovi mora, kakao. Pored same hrane i mnogi aditivi i boje, koje se dodaju hrani, mogu biti uzrok nepodnošljivosti hrane. To su boje koje su obeležene (po međunarodnim standardima) sa: E 102, E 107, E 110, E 122, E 123, E 124, E 128, E 151. Od sastojaka za poboljšanje ukusa, čest uzrok nepodnošljivosti jesu: cinamat, anetol, vanila, eugenol i mentol. I neke druge hemikalije u hrani mogu biti uzrok i one su obeležene sa: E 200, E 203, E 210, E 219, E 311, E 320, E 321, E 620, E 625, E 626, E 629, E 630, E 633. Ako se neka od ovih hemikalija nalazi u hrani, proizvođač je dužan (ali se to kod nas retko poštuje) da to označi na pakovanju. Osoba sa problemom nepodnošenja hrane, ovakve proizvode ne bi smele da koriste. Ukoliko se sumnja da je uzrok alergije neki sastojak prisutan u svakodnevnoj ishrani, najbolje je

izostaviti ga desetak dana, a potom ponovo uvesti. Ako se simptomi alergije pojave, potrebno ga je izostaviti najmanje 6 meseci, a potom procedutu ponoviti. Treba imati na umu da se mnoge namirnice nalaze u hrani u tzv. “skrivenom obliku” npr. penicilin u mleko dospeva ukoliko se kravama daje radi lečenja, a turšija često sadrži salicilate.

XIII. DUGOTRAJNA TERAPIJA ASTME

Još uvek ne postoji lek koji bi definitivno omogućio izlečenje astme, sem u vrlo ranom životnom dobu. Današnja farmakoterapija omogućava postizanje stabilnosti bolesti, a to znači i znatno bolji kvalitet života bolesnika.

Savremenim terapijskim sredstvima astma se može efikasno regulisati, a to podrazumeva:

- da su hronični simptomi minimalni (idealno bez ikakvih), uključujući i noćne tegobe,
- da je plućna funkcija što je moguće bliže normalnim vrednostima,
- da je aktivnost normalna, uključujući fizički napor,
- da su pogoršanja astme retka,
- sprovođenje optimalne farmakoterapije, uz izbegavanje neželjenih efekata lečenja –
- stvarivanje očekivanja bolesnika i njegove porodice u vezi sa lečenjem.

Danas se smatra da se ovi ciljevi mogu najbolje ostvariti primenom tzv. “stepenastog pristupa lečenju astme”. Ovaj način indikuje primenu određene terapije, zavisno od težine bolesti i reagovanja na lečenje. U stepenastom lečenju broj i doza primenjenih lekova se povećavaju sa težinom bolesti. Prelazak sa nižeg na viši stepen je potreban uvek kada se na nižem stepenu ne može obezbediti dobra kontrola bolesti.

Stepenasti pristup podrazumeva da je najpre postavljena adekvatna dijagnoza astme i pravilno utvrđen oblik i stepen težine bolesti. Jedini izuzetak od stepenastog načina lečenja jeste tzv. rana intervencija. U deteta u prve dve godine života pojava jedne ili dve bronhoopstrukcije, ukoliko postoji veoma visok atopijski status (izražen atopijski dermatitis, visoko porodično opterećenje, ukupni IgE u serumu preko deset puta viši od gornje granice normale, kožne probe pozitivne na brojne inhalatorne i/ili nutritivne alergene), mora se terapija početi odmah, ne čekajući na ispunjavanje kriterijuma za dijagnozu ili procenu stepena težine bolesti. Naime, mi već znamo da se radi o najtežem obliku astme i da će 80% ovakvih pacijenata imati simptome čitav život. Ovu decu treba lečiti inhalacijskim kortikosteroidima u toku najmanje godinu dana. Na početku terapije često je potrebno dati i kortikosteroide *per os* tokom pet do sedam dana. U ovakve dece teškoću često predstavlja činjenica da se tokom profilakse dešavaju tzv. proboji (tj. akutni ataci opstrukcije), izazvani virusnim infekcijama. Inhalirani steroidi ne mogu da spreče nastajanje bronhoopstrukcije izazvane respiratornim virusima, a i preventivna primena beta-2 agonista u prvim fazama opstrukcije ima samo delimičan zaštitni efekat. Stoga se ova preventivna terapija može kombinovati sa antihistaminicima (ketotifenom) u periodu sezone respiratornih virusa (od oktobra do aprila).

Dijagnoza i terapija bolesti i praćenje ove dece je u nadležnosti klinika i specijalizovanih institucija.

Postoje dve osnovne strategije u postizanju kontrole astme u stepenastom pristupu. Jedan je da se lečenje počne stepenom koji odgovara težini bolesti u vreme procene i terapija postepeno povećava, ukoliko se ne postigne dobra kontrola. Drugi je da se na početku lečenja ordinira terapija za viši stepen težine, da bi se brzo postiglo poboljšanje. Najbolje je da se profilaksa uvek započne kratkotrajnim davanjem oralnih steroida (daju se 20 mg dnevno u jutarnjoj dozi za predškolski uzrast dece, odnosno 30 mg dnevno za školski), pet do sedam dana. Steroidi se mogu dati pre uvođenja profilakse ili uporedo sa njom. Uz njih se često daju u večernjoj dozi sporooslobadajući teofilinski preparati, najpre da se spreči nastajanje bronhoopstrukcije tokom terapije, a potom i da se prevaziđe eventualna steroidna rezistencija i suzbije inflamacija.

Ako se stabilnost održava tri meseca, farmakoterapijski plan se može redukovati "korakom nadole" do utvrđivanja najnižih doza lekova potrebnih za održavanje kontrole. Snižavanje doza i smanjivanje broja lekova sprovodi se postepeno. Preporučuje se da se prvo snizi doza leka koji je poslednji uveden u terapijski režim. Doza inhalacionih kortikosteroida se snižava za oko 25% svaka 2 do 3 meseca, dok se ne dostigne najniža dovoljna za održavanje stabilnosti. Istovremeno se redukuje i broj dnevnih doza leka. Ako se na bilo kom stepenu lečenja ne postigne optimalna kontrola astme (pojava noćnih simptoma, česti hitni lekarski pregledi, velika potreba za beta-2 agonistima su glavni pokazatelji nedovoljne kontrole bolesti), treba razmotriti nekoliko činjenica:

- Proveriti saradnju pacijenta, tj. da li dete uopšte upotrebljava terapiju,
- Utvrditi da li je tehnika primene lekova ispravna,
- Da li postoji neko stanje koje komplikuje bolest.

Ukoliko su lekovi pravilno primenjivani, potrebno je privremeno povećati antiinflamatornu terapiju radi uspostavljanja kontrole bolesti. Pogoršanje astme se karakteriše postepenim smanjenjem PEF (za oko 20%), nereagovanjem na inhalacione bronhodilatatore, slabim podnošenjem zamaranja i pojavom čestih noćnih simptoma bolesti. Za postizanje ponovne kontrole astme potrebno je primeniti kratku kuru sistemskih kortikosteroida. Međutim, ukoliko je terapija prednizolonom efikasna samo kratko vreme (npr. kraće od 1 do 2 nedelje) ili su pogoršanja česta, treba preći na sledeći, viši terapijski stepen.

Trajanje terapije je minimalno 12 meseci. Kada se navrší godina dana lečenja, može se pokušati sa prekidom terapije, ako pacijent ispunjava sledeće uslove:

- Poslednja tri meseca je bez ikakvih tegoba,
- Nalazi se na minimalnoj dozi održavanja
- (200 mcg/dan za beklometazon ili budezonid, 100 mcg za flutikazon),
- Lek upotrebljava samo u jednoj, jutarnjoj dozi,
- Nalazi se na početku stabilne sezone u godini (leto/zima).

Ukoliko se tegobe ponove u roku od tri meseca od prekida terapije, profilaksa se nastavlja još tri meseca, a potom opet pokušava prekid. Ukoliko se opstrukcija ponovi posle tri meseca, prva se leči kao izolovovani akutni napad astme, a ako se ponovi još jednom u narednih mesec i po, profilaksa se ponovo uvodi tri meseca, a potom pokušava prekid (48).

Tabela 9. Shematski prikaz stepenaste profilakse

Stepen težine bolesti	Terapija	Primedba
Intermitenta (povremena)	Beta-2 agonisti po potrebi (kada se jave opstrukcije ili kao preventiva nastajanja napada)	
Blaga perzistentna *	Niske doze inhaliranih steroida (beklometazon 200-400 mcg/dan u dve dnevne doze) **	Kod dece u koje dominira suv kašalj, može se pokušati sa nedokromilom 2 x dnevno po 2 doze MDI. U nealergijskoj astmi, kod dece ispod 2 godine, može se pokušati sa ketotifenom 6 nedelja
Umereno teška perzistentna ***	Budezonid (400-600 mcg/dan) ili flutikazon (250 mcg/dan) u dve dnevne doze, sporooslobađajući teofilin, beta-2 agonisti po potrebi ili Niske doze inhaliranih steroida (kao na prethodnoj stepenici) uz teofilinizaciju (kod dece do 2 godine ketotifen)	Ukoliko nema poboljšavanja, razmisliti o uvođenju u prethodni režim dugodelujućih beta-2 agonista (salmeterol, formoterol)
Teška perzistentna ****	Visoke doze budezonida (1000 mc/dan) u 2-4 dnevne doze, sporo oslobađajući teofilin, beta-2 agonisti po potrebi, povremeno uvoditi oralne steroide 5-7 dana (u pogoršavanjima)	Ukoliko nema efekta, uvesti 3-4 nedelje oralne steroide (na drugo jutro, dodati teofilin, dugodelujuće beta-2 agoniste, ketotifen, antagoniste leukotriena)

* Domen lečenja lekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

** Alternativa budezonid u istoj dozi ili flutikazon 100 mcg/dan, ovakva terapija je značajno skuplja. Pojedine studije pokazuju da primena teofilina može da ima ekvivalentan efekat kao niske doze inhaliranih steroida.

*** Domen lekara u regionalnom zdravstvenom centru

**** Tercijarne i visoko specijalizovane ustanove.

Imunoterapija (hiposenzibilizacija) nema mnogo mesta u lečenju dece sa astmom. U dece ispod pet godina se ne preporučuje, a ima dosta dokaza da u starije dece sa senzibilizacijom na *dermatophagoides* (grinje), može dovesti do pogoršanja stanja. Nije jasno ni koliko dugo treba da traje terapija, ni kakav je tok bolesti posle završetka imunoterapije.

Za sada nema mesta za antagoniste leukotriena u lečenju astme u dečjem uzrastu.

Nespecifične bakterijske vakcine su potpuno beskorisne i ne preporučuju se, jer nisu efikasne (bakterijske infekcije u astmi igraju minornu ulogu).

Za sada iskustva u dobro kontrolisanim studijama ne pokazuju bitan uticaj akupunkture na kontrolu astme ili suzbijanje zapaljenja. Zapažen je izvestan bronhodilatatorni efekat, tako da metoda ne može preporučiti u rutinskom zbrinjavanju dece sa astmom.

Lečenje čajevima i drugim biljnim ekstraktima je takođe uglavnom nezadovoljavajuće, pa se ne preporučuje (s obzirom da većina čajeva sadrži mitogene, koji dovode do stimulacije rasta ćelija), može izvati pogoršavanje astme.

Profilaksa inhaliranim steroidima do srednjih doza (600 mcg/dan za beklometazon i budezonid, 250 mcg/dan za flutikazona) ne utiče na uobičajeni režim vakcinacija. Ukoliko se daju oralni steroidi, prekinuti ih najmanje sedam dana pre vakcinacija i ne nastavljati najmanje dve nedelje posle primene vakcine. Vakcina protiv gripa nema nikakav zaštitni efekat u dece sa astmom i ne preporučuje se kao rutinska vakcinacija.

Inhalirani steroidi se ne prekidaju ni tokom akutnog napada astme (sem ukoliko je dete pod kontinuiranim beta-2 agonistima), ni tokom akutnih virusnih infekcija respiratornog trakta (osim infekcija praćenih veoma visokom temperaturom, preko 39 °C).

Od parametara koji se prate tokom terapije inhaliranim steroidima, obavezni su praćenje visine i težine (dva puta godišnje), spirometrija (najmanje dva puta mesečno), oftalmološki pregled (najmanje jednom godišnje, posebno ako postoji izraziti atopijski dermatitis ili visoka doza inhaliranih steroida ili primena oralnih steroida).

13.1. Deca u prve tri godine života

Ova deca imaju takođe visoku sklonost ka dugotrajnim oblicima astme, kao i komplikacijama bolesti. Obzirom da kromoni (kromolikat, nedokromil), nemaju antiinflamatorne efekte, danas se lečenje započinje sa inhaliranim steroidima u niskim dozama (beklometazon/budezonid 200-300 mcg/dan, flutikazon 100 mcg/dan). Ovome najčešće prethodni uvodno davanje oralnih steroida, čija je svrha da se prevaziđe parcijalna steroidna rezistencija, disajni putevi učine prohodnim i poveća broj beta-2 receptora. Daje se prednizolon (0,5 mg/kg u jednoj, jutarnjoj dozi, do maksimalnih 20 mg dnevno), pet do sedam dana. Ovakva terapija se može započeti pre inhaliranih steroida ili uporedo sa njom. Slično kao kod rane intervencije, ukoliko tokom sezone respiratornih virusa postoji veći broj proboja profilakse, može se uvesti antihistaminik.

U slučaju lošeg efekta profilakse, potrebno je pre povećavanja doze inhaliranih steroida proveriti da ne postoji neki remeteći faktor (gastroezofagealni refluks, nepravilna upotreba leka itd). Takođe, pre povećavanja doze, pokušati sa uvođenjem dugodelujućeg teofilinskog preparata u jednoj večernjoj dozi, koja je 2/3 ukupne dnevne doze leka.

Ukoliko ni to nema efekta, dozu inhaliranih steroida povećati do 400 mcg/dan za beklometazon/budezonid, flutikazon na 200 mcg/dan). Ukoliko ni ova terapija nema efekta (ketotifen u dve dnevne doze, inhalirani steroid i teofilin uveče), potrebno je dete hospitalizovati.

Tokom hospitalizacije pregledati imunski status (isključiti postojanje imunodeficijencije), cilijarnog aparata (isključiti cilijarnu diskineziju), znojni test/isključiti cističnu fibrozu), bronhoskopiju sa bronhoalveolarnom lavažom (isključiti prisustvo stranog tela, traheobronhomalacije itd).

Ukoliko se potvrdi dijagnoza teške astme, uvesti uz prethodnu terapiju oralne steroide (0,5 mg prednizolona/kg svako drugo jutro do četiri nedelje).

13.2. Deca posle treće godine života

Principi terapije su slični onima u prethodnoj grupi, sa izuzetkom što su respiratorne infekcije u ovoj grupi ređe, a klinička slika nešto manje izražena. Takođe, u ovoj grupi se umesto teofilina ili antihistaminika, može u slučaju neuspeha terapije, primeniti neki od dugodelujućih beta-2 agonista /salmeterol 25 mcg/dan ili formoterol 8 ili 14 mcg/dan). Moguća je i kombinacija sve tri grupe lekova, uz povećavanje doze inhaliranih steroida. Ukoliko se koristi salmeterol, u slučaju pojave akutne opstrukcije uvesti i salbutamol u 2 puta većoj dozi od uobičajene (ili dva puta češće) ili se doza formoterola daje na 6 umesto na 12 sati.

U slučaju neuspeha terapije, doza se povećava na 600-800 mcg/dan za beklometazon/budezonid.

U ovoj grupi dece se često javlja alergijski rinitis koji otežava postavljanje lečenja i umanjuje kvalitet života deteta. Iako ima dosta dokaza da istovremeno lečenje rinitisa i astme poboljšava efekat terapije, sa terapijom rinitisa inhaliranim steroidima trebalo bi biti oprezan. Opisana su ozbiljna neželjena dejstva ove grupe lekova na rast i strukturu kostiju. Ukoliko se koriste istovremeno, najbolje je koristiti budezonid u vodenom rastvoru (50 mcg/po jednoj nozdrvi, u jutarnjoj dozi), maksimalno 2-3 meseca. Posle ovog perioda, mora se primeniti intermitentni način davanja ovih lekova (sedam do deset dana u mesecu, ostatak meseca bez njih).

U slučaju nespeha srednjih doza inhaliranih steroida, može se pre prelaska na visoke doze pokušati sa 3-4 nedelje primene oralnih steroida uz inhalatorne i uz dodavanje eritromicina (ima antiinflamatorno delovanje, uz suzbijanje eventualne infekcije hlamidijom pneumonije).

13.3. Adolescenti

Dugotrajna primena inhalatornih lekova nije pogodna za ovu grupu dece, te su rezultati lečenja uglavnom razočaravajući. Stoga je najbolje kod njih primeniti intenzivnu inhalatornu steroidnu profilaksu tokom tri meseca (flutikazon 250 mcg/dan), uz teofilin, dugodelujuće beta-2 agoniste i oralne steroide prvih sedam do deset dana (do maksimalnih 30 mg/dan). Posle tri meseca terapije načiniti testove plućne funkcije. Ukoliko su normalni, prevesti ih na jednu dnevnu dozu inhalatornih steroida godinu dana (radi bolje saradnje), eventualno uz sprej za nos (ovde je problem alergijskog rinitisa veoma aktuelan). Ukoliko su testovi plućne funkcije sniženi, verovatno se radi o remodelovanju bronha i trajnim promenama (poznato je da se astma može izlečiti inhalatornim steroidima samo do šeste godine života). Kod ove grupe se može pokušati sa nastavkom terapije kombinacijom antihistaminika ili antagonista leukotriena i dugodelujućeg teofilina datog uveče. Ova terapija se pokazala kao dosta efikasna u kontroli bolesti, pa čak i u smanjenju inflamacije. U periodima poboljšavanja (preko leta npr.) terapija se može prekinuti, a u periodima pogoršavanja ponovo uvesti oralni i/ili inhalatorni steroidi.

XIV. AKUTNI NAPAD ASTME

Akutni napad astme je epizoda progresivnog pogoršavanja gušenja, kašlja i/ili sviranja u grudima. Zavisno od mehanizma nastajanja i stepena težine astme (sekrecija mukusa, edem sluzokože na jednom kraju spektra – kontrakcija glatke muskulature na drugom), može nastajati brzo ili postepeno, prolaziti spontano ili progredirati u insuficijenciju disanja (34, 48). Iako izuzetno plaši dete i roditelje, komplikacije su retke, a fatalni ishod skoro uvek posledica greške u lečenju (kasno prepoznavanje simptoma, neadekvatna primena terapije posebno zakašnjenje u primeni steroida). S obzirom da se mnogi napadi mogu prepoznati u prodromalnom stadijumu (u 85% slučajeva postoje znaci rinovirusne infekcije (58), najčešće curenje nosa, kijanje, svrab u nosu, nesanica, nervoza, itd.), mora se u svakog pacijenta pokušati sa primenom beta-2 agonista u ovoj fazi bolesti. Rezultati studija su pokazali da se 70% napada može sprečiti, ako se u prodromalnoj fazi primeni beta-2 agonist. Njih treba davati na šest sati u uobičajenoj dozi (po 2 udaha MDR) dva dana. Ukoliko se opstrukcija ne javi u toku ta dva dana, treba ih prekinuti. Primena steroida u prodromalnoj fazi (ni sistemskih ni inhalatornih) nema značaja.

Za vreme napada astme dolazi do opstrukcije protoku vazduha, koja se može proceniti na osnovu pada PEF. On je pouzdaniji indikator težine opstrukcije nego težina simptoma (37-38). Naime, pojedina deca razvijaju vizing pri malom padu plućnih funkcija, dok druga imaju ovaj simptom tek kada je opstrukcija velikog stepena.

Opstrukcija je neravnomerno rasprostranjena u bronhijalnom stablu. U početku napada je samo manji broj disajnih puteva opstruiran, da bi se kasnije njihov broj povećavao. Promene su obično progresivne tokom nekoliko sati ili dana, mada se ponekad mogu javiti u teškom obliku tokom nekoliko minuta. Morbiditet i mortalitet su često povezani sa potcenjivanjem težine pogoršanja, neadekvatnim postupkom na početku pogoršanja i nedovoljnim lečenjem. S obzirom da se krv, koja prolazi kroz ove hipoventilirane delove ne oksigeniše, ovi regioni pluća se ponašaju kao šantovi. Stoga će se u uznapredovalim fazama napada javiti hipoksemija (snižen parcijalni pritisak kiseonika u krvi) (59). Lečenje akutnog pogoršanja astme zavisi od težine napada. Procena stepena težine je data u tabeli 9.

Ciljevi lečenja akutnog pogoršanja su:

1. Što brže otklanjanje opstrukcije,
2. Otklanjanje hipoksemije,
3. Što brže popravljjanje plućne funkcije do normalnih vrednosti,
4. Sprečavanje ponavljanja napada.

14.1. Procena težine napada

- Anamneza (pojava prvih simptoma napada – prodromalna simptomi, postojanje znakova virusne infekcije gornjih disajnih puteva pre napada, kakva je terapija već primenjena terapija i kako je na nju reagovanje na terapiju, kada je bila poslednja egzacerbacija, težina prethodnih napada i lečenje – eventualne hospitalizacije, da li dete redovno dobija neki lek u cilju prevencije napada i u kojoj dozi) (60-62)
- Klinički pregled (simptomi – dispneja, govor, ponašanje, znaci, frekvenca disanja, korišćenje pomoćne disajne muskulature, vizing, frekvenca pulsa, paradoksalni puls)
- Testovi (saturacija hemoglobina kiseonikom, praćenje PEFR i/ili spirometrije – u veoma teškim napadima može biti kontraindikovano, jer ekspirijumski napor pogoršava opstrukciju) (63).

Tabela 10. Procena težine napada

Parametar	Blag napad	Umerene težine	Težak	Opasan po život *
Dispneja (osećaj gušenja)	Prisutna samo pri hodu	Pri govoru ili smeću	Prisutna i u miru	Izrazita, cijanoza
Položaj tela	Može da leži na leđima	Više voli da sedi	Ortopneja (sedeći stav sa oslanjanjem ruku na čvrste predmete)	Usled malaksalosti leži na jastuku
San	Spava, mada se budi, kašlje	Često se budi, sanja ružne snove	Ne spava, sedi u krevetu	Pomućen senzorijum
Upotreba pomoćne disajne muskulature	Otsutna	Prisutna, postoji uvlačenje međurebarnih prostora	Izražena, postoje kontrakcije sternokleido-mastoideusa	Skoro otsutna (zamor mišića)
Sviranje u grudima	Prisutno na kraju ekspirijuma	Tokom čitavog ekspirijuma	Inspirijumsko-ekspirijumsko	Slabo čujno, disanje takođe oslabljeno
Frekvenca disanja **	Umereno povišena	Tahipneja	Izrazita tahipneja	Bradipneja ***
Govor	Neizmenjen	Zamara se pri govoru (3-5 reči u nizu)	Govori samo kratke reči	Ne govori
PEFR	Ispod 80% predviđenih vrednosti	Između 50 i 80% za uzrast	Ispod 50% za uzrast	Ispod 30% za uzrast
Paradokсни puls	Ispod 10 mmHg	10-20 mmHg	Preko 20 mmHg	
Tahikardija	Umerena	Izražena	Vrlo visoka	

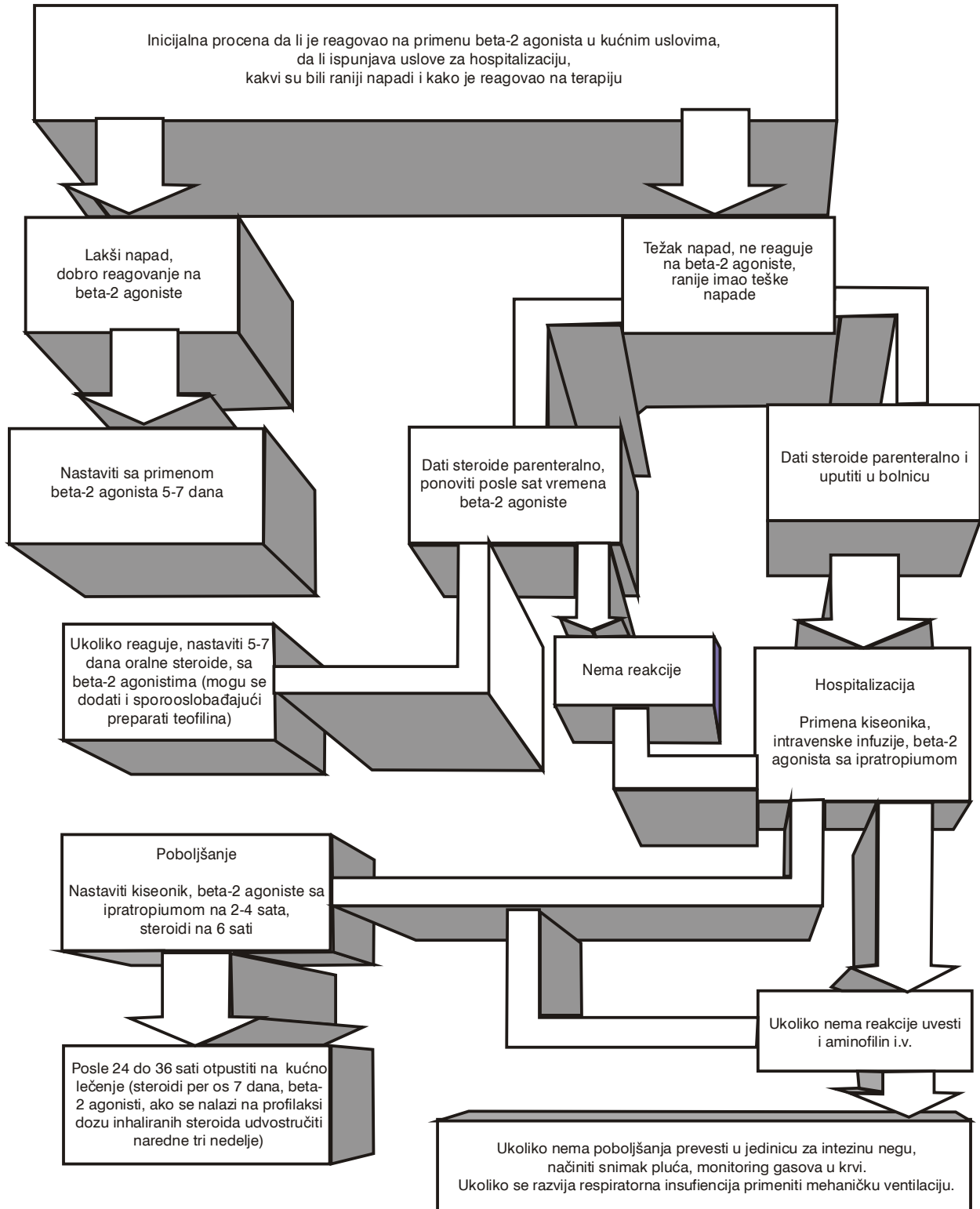
* Može se javiti u svakom obliku astme, ali je češći u težim oblicima.

** Tahipneja se definiše kao više od 50 respiracija u minuti za dete od 12 meseci, preko 40 za dete do pete godine života i preko 30 za starije dete.

*** U pokušaju da se smanji brzina protoka (i time izrazito povišen otpor u disajnim putevima), smanjuje se frekvenca disanja

Ambulantno lečenje. Ukoliko se proceni da je napad jak, a stanje deteta loše dete bi trebalo odmah uputiti na bolničko lečenje (najpre mu dati steroide, beta-2 agoniste i aminofilin, a u toku transporta kiseonik i infuziju tečnosti (64-71).

Slika 7. Algoritam za lečenje akutnog napada astme



Ukoliko dete nije za hospitalizaciju, potrebno je preduzeti inicijalno davanje salbutamola – za decu ispod 5 godina po 2 doze MDI preko komore ili 0,05 mg/kg salbutamola do maksimalnih 1,25 mg (0,25 ml) nebulizacijom (eventualno se ova doza može ponoviti posle 20 minuta), odnosno za decu preko 5 godina 2 doze MDI ili 2,5mg (0,5 ml) nebulizovanog salbutamola. Ukoliko je odgovor dobar (nema vizinga i otežanog disanja, odgovor na beta-2 agoniste prisutan i nakon 4 sata, a PEF je iznad 80% predviđenog) radi se o blažem napadu, pa se terapija nastavlja sa beta-2 agonistima na 4 sata u prvih 12 sati, a potom se može prorediti na 6 sati (ne davati u tri dnevne doze, jer dejstvo salbutamola traje oko 6 sati) (72-75). Ukoliko se deca na nalaze na profilaktičkoj terapiji inhaliranim steroidima, dozu steroida udvostručiti ili trostručiti tokom perioda primene salbutamola (76). Ukoliko je odgovor nekompletan radi se o umereno teškom napadu (vizing se održava, otežano disanje i dalje prisutno posle 4 sata od primene beta-2 agonista, a PEF 50-80% predviđenog), pojedinačna doza beta-2 agonista (2 udaha MDI ili 1,25 mg nebulizovanog za decu ispod 5 godina ili 2,5 mg za stariju decu) se daje na svaka 2 sata do 3 inhalacije ukupno. Istovremeno započeti sa prednizolonom *per os*, 1-2 mg/kg 5-10 dana bez postepenog prekidanja (77). Ukoliko se posle 3 inhalacije ne javi poboljšanje dete uputiti u bolnicu i lečiti kao akutni težak napad. Ukoliko se stanje popravlja nastaviti beta-2 agoniste na 4 sata u istim dozama ukupno 24-36 h, potom dozu prorediti na 6 h.

Bolničko lečenje. Inicijalna terapija u bolnici se sastoji od davanja kiseonika preko maske ili nazalne kanile (oko 2-4 l/min), inhalacija salbutamolom (2,5 mg) uz dodatak ipratropium bromida (0,5 ml rastvora) preko nebulizatora (78, 79, 80, 81) i steroide (prednizolon 0,5 - 1 mg/kg u jednoj dnevnoj dozi *per os*, a ako dete povraća i.v. metil-prednizolon 0,5 - 1 mg/kg svakih 6 sati i i.v. nadoknada tečnosti. U slučaju dobre reakcije (poboljšavanje opstrukcije, povećanje PEFR, saturacija kiseonikom preko 92%) nastaviti sa inhalacijama salbutamola i ipratropiuma (ili fenoterola sa ipratropiumom) putem nebulizacije na 2-4 sata, metil-prednizolon na 6 sati i.v. prvih 24-36h, potom *per os* 1-2 mg/kg u jutarnjoj dozi još 5 dana (83). U slučaju lošeg odgovora, uvesti aminofilin i.v. 3 mg/kg u toku 20 min. za dete ispod 6 meseci uzrasta, 5 mg/kg za starije dete, a 7 mg/kg za adolescente (81, 82). Ukoliko i dalje nema odgovora razmotriti mogućnost drugih diferencijalnih dijagnoza (snimak pluća da se isključi pneumonija, pneumotoraks, atelektaza itd.). Prebaciti dete u OIN u slučaju peristentne hipoksije ili hiperkapnije zamora respiratorne muskulature i poremećaja svesti i pripremiti ga za intubaciju i mehaničku ventilaciju. Ukoliko je indikovana mehanička ventilacija ne insistirati na potpunoj normalizaciji gasova u krvi, već dozvoliti izvestan stepen hiperkapnije (da se izbegne barotrauma). Insistirati da mehanička ventilacija traje što kraće.

Nisu od koristi u akutnom napadu astme i ne bi ih trebalo davati:

1. Antibiotici (sem ukoliko postoji verifikovana pneumonija)
2. Ekspektoransi
3. Adrenalin parenteralno ili u inhalacijama
(visok rizik od infarkta ili poremećaja srčanog ritma)
4. Sedativi (strogo zabranjeni)
5. Antitusici
6. Antihistaminici (iako nisu strogo kontraindikovani, nisu od posebne koristi)

Tabela 11. Doze lekova koje se koriste u lečenju akutnog napada astme

Lek	Pojedinačna doza	Primedba
Salbutamol	2 doze MDI ili 1,25 mg u nebulizaciji za decu ispod 5 godina – 2,5 mg za stariju decu	Uvek uz njega davati kiseonik (postoji opasnost od nastanka hipoksije)
Ipratropium bromid	0,5 ml za odojčad, 1 ml za stariju decu	Nikada ne davati kao monoterapiju, uvek uz beta-2 agoniste
Aminofilin	3 mg/kg za decu do 6 meseci, 5 mg/kg za ostalu	Davati sporo i.v. (pad pritiska)
Metil-prednizolon	1 mg/kg u prvoj dozi, potom 0,5-1 mg/kg u sledećim	Maksimalna doza 20 mg za decu do 5 godina, 30 mg za stariju decu
Kiseonik	2-4 l/minut	Veće koncentracije samo iritiraju sluzokože
Infuzija	Dnevne potrebe uvećane za 30% (u prvom satu fiziološki/glukoza u odnosu 1:1, kasnije 4:1)	Paziti da se ne pretera sa količinom tečnosti (sindrom neadekvatne sekrecije ADH)

Najkorisniji parametri u praćenju bolesnika sa akutnim teškim napadom je klinički izgled deteta i praćenje gasnih analiza. Nepotrebne analize su spirometrija ili PEFr (pogoršavaju opstrukciju, iscrpljuju bolesnika), krvna slika (beta-2 agonisti povećavaju broj leukocita, steroidi broj polimorfonukleara), snimak pluća (samo ukoliko se stanje deteta ne popravlja). Na njemu se mogu konstatovati atelektaze ili pneumotoraks ili pneumomediastinum.

XV. ZONSKI SISTEM LEČENJA

Za dobro edukovanog bolesnika, spremnog na saradnju, predlaže se plan lečenja kroz zonski sistem. Kada se utvrdi najbolja lična vrednost PEF, bolesnik može pomoću zonskog sistema da sprovodi samolečenje (ti. lečenje po planu prethodno utvrđenom sa lekarom). Vrednost izmerenog PEF olakšava bolesniku donošenje terapijske odluke. Zonski sistemi podseća na semafor i pomaže bolesniku da shvati hroničnu i promenljivu prirodu astme, da prati svoje stanje, da što ranije otkrije pogoršanje, da u slučaju potrebe deluje brzo i ponovo uspostavi kontrolu bolesti ili se blagovremeno javi lekaru.

Postoji više različitih sistema zona koji koriste numeričke nivoe ili se zonama dodaju boje semafora da se bolesnicima olakša snalaženje i pamćenje:

- Zelena zona: PEF je 80-100 % najbolje lične vrednosti. Astma je dobro regulisana, aktivnosti nisu ograničene, nema poremećaja spavanja, a simptomi su minimalni (ili ih nema). Specifični lekovi u zelenoj zoni zavise od težine bolesti. Ako se PEF u ovoj zoni održava najmanje tri meseca, moguć je u terapiji oprezan korak nadole.
- Žuta zona: PEF je 50-80%. Žuto svetlo je znak upozorenja. Pojava pojedinih simptoma (noćni simptomi, smanjena aktivnosti, kašalj, sviranje u grudima, nepodnošenje zamaranja) karakteriše ovu zonu. Dnevna varijabilnost PEF je 20-30%. Akutno pogoršanje zahteva privremeno povećanje doze inhalacionih steroida (obično udvostručenje 1-2 nedelje), uvođenje bronhodilatatora ili kratkotrajnu terapiju sistemskim steroidima. Čest prelazak u žutu zonu ukazuje da astma nije pod dobrom kontrolom i da je potrebno povećati profilaktičku terapiju u zelenoj zoni.
- Crvena zona: PEF je niži od 50%. Crveno svetlo signalizira opasnost. U ovoj zoni simptomi se javljaju u mirovanju ili su aktivnosti veoma ograničene. Potrebno je odmah uzeti inhalaciju beta-2 agonista kratkog delovanja, a ako su vrednosti PEF i ostale ispod 50%, (pored primene bronhodilatatora), neophodna je hitna medicinska pomoć.

Tako, krećući se kroz sistem svetla na semaforu, bolesnik može uspešno da sprovodi tzv. samolečenje.

XVI. ESENCIJALNA OPREMA NEOPHODNA ZA PRAVILNU PRIMENU SMERNICA IZ VODIČA

Primarna zdravstvena zaštita (lekar u Domu zdravlja ili porodični lekar). Najmanje jedan ultrazvučni nebulizator (cena oko 300 evra), po dve komore za malu decu (Babyhaler) oko 50 Evra za obe, dve komore za veću decu (cena oko 25 evra za obe), jedan merač vršnog protoka i FEV1 (oko 60 evra).

Sekundarna zdravstvena zaštita (regionalna bolnica). Elektronski spirometar za merenje plućnih funkcija (cena oko 2500 evra), alergeni za testiranje (oko 50 Evra mesečno), najmanje dva ultrazvučna profesionalna inhalatora (oko 800 evra oba).

Tercijarna zdravstvena ustanova. Telesni pletizmograf (oko 50 000 evra), dva spirometra, oprema za bronhoskopiju i lavažu (oko 30 000 evra).

Literatura

1. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *Lancet* 1998; 351; 1225±32.
2. Holgate S. The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999;402 (supp)B2-11
3. Louis R, Laurie LCK, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 161.pp 9-16, 2000
4. Anderson GG, Morrison JFJ, Molecular biology and genetics of allergy and asthma. *Arch Dis Child* 1998;78:488-496
5. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-138
6. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998;53:927-932
7. Cook DG, Strachan DP. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school aged children. *Thorax* 1997; 52: 1081±94.
8. von Mutius E. The Natural history of asthma from pre-birth to adulthood. *Eur Respir Rev* 1998; 58: 308-311
9. Kimpen J. Viral Infections and Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 162.pp S108-S112, 2000
10. Lynch N, Goldblatt J. Parasite infections and the risk of asthma and atopy. *Thorax* 1999;54:659-660
11. Roche W. Inflammatory and Structural Changes in the Small Airways in Bronchial Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 157.pp S191-S194, 1998
12. O'Byrne P, Postma DS. The Many Faces of Airway Inflammation; Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 159. pp S41-S66, 1999
13. Lemanske RF. Inflammation in Childhood Asthma and Other Wheezing Disorders. *J Pediatr* 2002 109: 368±72 (Suppl)
14. O'Byrne P, Inman M. The clinical expression of allergy in the lungs. *Allergy* 1999, 54, 7-14
15. Del Donno M, Bittesnich D, Chetta A, Olivieri D, Lopez-Vidriero MT. The Effect of Inflammation on Mucociliary Clearance in Asthma. *Chest* 2000; 118:1142-1149
16. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, Renzoni E. and SIDRIA collaborative Group. Risk factors for early, persistent and late-onset wheezing in young children. *Am J Respir Crit Care Med* 160.pp 1617-1622, 1999
17. Martinez FD. Development of Wheezing Disorders and Asthma in Preschool Children. *J Pediatr* 2002 109: 362±67 (Suppl)
18. Clough JB, Keeping KA, Edwards LC, Freeman W, Warner JA, Warner JO. Can we predict which wheezy infants will continue to wheeze? *Am J Respir Crit Care Med* 160.pp 1473-1480, 1999
19. Martinez FD. Viruses and Atopic Sensitization in First Years of Life. *Am J Respir Crit Care Med* 162.pp S95-S99, 2000
20. Douglass JA, O'Hehir RE. What Determines Asthma Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 161.pp S211-S214, 2000
21. Räsänen M, Kaprio J, Laitinen T, Winter T, Koskenvuo M, Laitinen L. Perinatal risk factors for asthma in Finnish adolescent twins. *Thorax* 2000;55:25-31
22. Holt P. Key factors in the development of asthma: Atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 161.pp S172-S175, 2000
23. Woolcock A, Peat J. What is the relationship between airway hyperresponsiveness and atopy? *Am J Respir Crit Care Med* 161.pp S215-S217, 2000
24. Lewis S. Infections in asthma and allergy. *Thorax* 1998;53:911-912
25. Martinez FD. Role of respiratory infection in onset of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29:53-58
26. Marijke H de Jong, Scharp-van der Linden V, Aalberse R, Oosting J, Tijssen J, Cornelis J de Groot. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cows' milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998;79:126-130
27. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A. Cross sectional study of the relation between sibling number and asthma, hay fever, and eczema. *Arch Dis Child* 1998;79:328-333
28. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A, Kemp A. Relationship between early life respiratory illness, family size over time, and the development of asthma and hay fever: a seven year follow up study. *Thorax* 1999;54:664-669
29. Savelkoul H. Immune Parameters in High-risk Atopic Individuals during Early Childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 162.pp S100-S104, 2000
30. Nestorović B. Pedijatrijska alergologija. II izdanje, Prizma, Kragujevac; 1998
31. Hoskins G, McCowan C, Neville R, Thomas G, Smith B, Silverman S. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax* 2000;55:19-24
32. Ordoñez GA, Phelan PD, Olinsky A, Robertson CF. Preventable factors in hospital admissions for asthma *Arch Dis Child* 1998;78:143-147
33. Strunk RC. Defining Asthma in the Preschool-Aged Child. *J Pediatr* 2002 109: 357±61 (Suppl)

34. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Re-port 2. Clinical Practice Guidelines. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; 1997. *NIH Publ. No. 97-4051*
35. Weinberger M. Asthma Management: Guidelines for the Primary Care Physician. Externally Peer Reviewed. Copyright 1995 Revised 1998
36. Boner AL, Martinati LC. Diagnosis of asthma in children and adolescents. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 40, 3-7
37. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJA. Third International Pediatric Consensus Statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 1±17.
38. The British Guidelines on Asthma Management 1995 review and position statement. *Thorax* 1997;52(suppl 1):S1.20.
39. Nestorović B. Dečja astma. IV izmenjeno i dopunjeno izdanje. Prizma, Kragujevac; 2002
40. Brand PLP, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EEM, Kerrebijn KF, the Dutch CNSLD Study Group. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long term treatment with inhaled corticosteroids. *Thorax* 1999;54:103–107
41. Skoner DP. Outcome Measures in Childhood Asthma. *J Pediatr* 2002 109: 393±98 (Suppl)
42. Penny ME, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Piñeiro A, Caceres DE, Lanata CF. Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax* 2001;56:607–612
43. Practice Parameters for the Diagnosis and treatment of Asthma. *J Clin Imm* 1995; 96:5,part 2
44. Stern DA, Morgan WJ, Taussig LM, Wright AL, Halonen M, Martinez FD. Lung function at age 11 in relation to early wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;195:A148
45. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Denburg JA, Hargreave FE, Dolovich J. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47: 25-29
46. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and ECP in induced sputum compared with peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 539-544
47. Nestorović B. Astma. u: Pedijatrijska pulmologija. NIP “Dečje Novine-Izdavačka delatnost” d.o.o. Beograd; 2001
48. Nestorović B, Minić P, Adžović O, Milićević S, Živanović S, Knežević J, Sagić L, Kovačević S. Jugoslovenske smernice za dijagnostikovanje i lečenje astme u dečjem uzrastu. Jugoslovensko udruženje alergologa i pulmologa (JUDAP), Beograd; 2000
49. Faniran A, Peat J, Woolcock A. Persistent cough: is it asthma? *Arch Dis Child* 1998;79:411-414
50. Barnes P. Therapeutic strategies for allergic diseases. *Nature* 1999;402 (supp) B31-38
51. Rees J, Price J. ABC of Asthma: Treatment of chronic asthma. *BMJ* 1995;310:1459-1463
52. Pedesen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997;52 (Suppl 39): 1-34
53. Skoner DP. Balancing Safety and Efficacy in Pediatric Asthma Management. *J Pediatr* 2002 109: 381±92 (Suppl)
54. Allen DB. Inhaled Corticosteroid Therapy for Asthma in Preschool Children: Growth Issues. *J Pediatr* 2002 109: 373±80 (Suppl)
55. Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: comparison of fluticasone with beclomethasone. *Eur Respir Rev* 1999; 13: 87-94
56. Barnes P, Pedersen S, Busse W. Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* ;157. pp S1–S53, 1998
57. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000;343:1054 –1063
58. Papadopoulos N, Johnston S. Viruses and asthma exacerbations. *Thorax* 1998;53:913-914
59. Duke T, Blaschke AJ, Sialis S, Bonkowsky JL. Hypoxaemia in acute respiratory and nonrespiratory illnesses in neonates and children in a developing country. *Arch Dis Child* 2002;86:108–112
60. Price JF. The management of asthma exacerbations and hospitalizations in young people. *Eur Respir Rev* 1998; 58: 328-332
61. Male I, Richter H, Seddon P. Children's perception of breathlessness in acute asthma. *Arch Dis Child* 2000;83:325–329
62. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Rapid-Onset Asthma Attack ; A Prospective Cohort Study About Characteristics and Response to Emergency Department Treatment. *Chest* 2000; 118:1547–1552
63. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Oximetry and peak expiratory flow in assessment of acute childhood asthma. *J Pediatr* 1990; 117: 907±9.
64. Committee on Drugs. Drugs for Pediatric Emergencies. *J Pediatr* 1998 . 101
65. FitzGerald M. Acute asthma Clinical review In: “Clinical Evidence” *BMJ* 2000;323:841–5, *BMJ* 323 ;2001
66. Inwald D, Roland M, Kuitert L, McKenzie SA, Petros A. Oxygen treatment for acute severe asthma. *BMJ* 2001;323:98–100
67. Jantz M, Sahn S. Corticosteroids in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* ;160. pp 1079–1100, 1999
68. McKenzie S. Aminophylline in the hospital treatment of children with acute asthma. *BMJ* 1994;308:1384
69. Morris A, Mellis C. Asthma, Chapter 24 in: Evidence Based Pediatrics and Child Health, *BMJ Publications* 2000;

-
70. Nouira S, Marghili S, Elatrous S, et al. Nebulized salbutamol in acute severe asthma: a comparison of two initial doses. *Clin Intensive Care* 1999;10:227-32.
 71. Teeter J. Bronchodilator Therapy in Status Asthmaticus. *Chest*. 1999;115:911-912
 72. Parkin PC, Saunders NR, Diamond SA, Winders PM, Macarthur C. Randomised trial: spacer versus nebuliser for acute asthma. *Arch Dis Child* 1995; 72: 239±40.
 73. Powell CV, Maskell G, Marks M, South M, Robertson C. Successful implementation of spacer treatment guideline for acute asthma. *Arch Dis Child* 2001;84:142–146
 74. Robertson CF, Nordin MA, Fitzgerald DA et al. Treatment of acute asthma: salbutamol via jet nebuliser versus spacer and metered dose inhaler. *J Paediatr Child Hlth* 1998; 34: 142± 6.
 75. Gutglass D, Hampers L, Roosevelt G, Teoh D, Nimmagadda S, Krug S. Undiluted Albuterol Aerosols in the Pediatric Emergency Department. *J Pediatr* 2000;105
 76. Garrett J, Williams S, Wong C, Holdaway D. Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. *Arch Dis Child* 1998;79:12-17
 77. El-Radhi S, Hogg C, Bungre J, Bush A, Corrigan C. Effect of oral glucocorticoid treatment on serum inflammatory markers in acute asthma. *Arch Dis Child* 2000;83:158–162
 78. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to β -2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ* 1998;317:971–7
 79. Qureshi F, Pestian J, Davis P, Zaritsky A. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma. *New Engl J Med* 1998; 339: 1030±5.
 80. Schuh S, Johnson D, Callahan S, Canny G, Levison H. Efficacy of frequent nebulised ipratropium added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr* 1994;126:639-645.
 81. Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1998;79:405–410
 82. Cheong B, Reynolds SR, Rajan G, Ward MJ. Intravenous β .agonist in acute severe asthma. *BMJ* 1988;297:448.50. Wesseldine L J, Carthy P Mc, Silverman M. Structured discharge procedure for children admitted to hospital with acute asthma: a randomised controlled trial of nursing practice. *Arch Dis Child* 1999;80:110–114