

Dijagnostika i liječenje astmatskog statusa u djece

Drmić, Ana Boka

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:074180>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ana Boka Drmić

DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE ASTMATSKOG STATUSA U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

UNIVERSITY OF RIJEKA

MEDICAL FACULTY

INTEGRATED UNDERGRADUATE AND GRADUATE

UNIVERSITY STUDY OF MEDICINE

Ana Boka Drmić

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF STATUS ASTHMATICUS IN CHILDREN

Graduate thesis

Rijeka, 2020.

Mentor rada: doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.

2. doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.

3. prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med.

Rad sadrži 49 stranica, 2 slike, 0 tablica, 83 literaturnih navoda.

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Kristini Lah Tomulić na ukazanom povjerenju i savjetima.

Veliko hvala mojoj obitelji, roditeljima, braći i sestrama, šogoru i šogorici, na svakoj podršci, savjetu, brizi, ohrabrenju, ljubavi, na svemu što su do sada učinili i nastavljaju činiti za mene.

I hvala Gospodinu na daru života, ljubavi i poslanja te na svakoj milosti koju mi je ukazao i blagoslovima koji tek imaju doći.

SADRŽAJ

1. UVOD	8
2. SVRHA RADA	9
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	10
3.1. PATOFIZIOLOGIJA ASTMATSKOG STATUSA	10
3.2. INICIJALNO LIJEČENJE KOD KUĆE	11
3.2.1. DOBAR ODGOVOR NA TERAPIJU	12
3.2.2. NEPOTPUNI ODGOVOR NA TERAPIJU	12
3.2.3. SLAB ODGOVOR NA TERAPIJU	13
3.3. VANBOLNIČKO LIJEČENJE	13
3.3.1. PROCJENA TEŽINE ASTMATSKOG NAPADA	14
3.3.1.1. KLINIČKI ZNAKOVI	14
3.3.1.2. VRŠNI EKSPIRACIJSKI PROTOK	15
3.3.1.3. SUSTAVI BODOVANJA	15
3.3.1.4. KRITERIJI ZA PRIJEM U HITNU PEDIJATRIJSKU AMBULANTU	16
3.4. LIJEČENJE NA HITNOM PEDIJATRIJSKOM BOLNIČKOM PRIJEMU	16
3.4.1. PROCJENA TEŽINE ASTMATSKOG NAPADA	17
3.4.2. LIJEČENJE HIPOKSEMIJE I HIPERKAPNIJE	17
3.4.3. LIJEČENJE BRONHOSPAZMA	18
3.4.3.1. INHALACIJSKI BETA-2 AGONISTI	18
3.4.3.2. RACEMIČNI SALBUTAMOL I LEVSALBUTAMOL	18
3.4.3.3. NEBULIZACIJA I AEROSOLNI RASPRŠIVAČ	18
3.4.3.4. NEBULIZACIJA SALBUTAMOLA	19
3.4.3.5. AEROSOLNI RASPRŠIVAČ	20
3.4.3.6. IPRATROPIJ BROMID	20
3.4.3.7. MAGNEZIJEV SULFAT	21
3.4.3.8. INTRAVENSKI/INTRAMUSKULARNI/SUPKUTANI BETA-AGONISTI	22
3.4.4. LIJEČENJE UPALE	24

3.4.4.1. SISTEMSKI KORTIKOSTEROIDI	24
3.4.4.2. INHALACIJSKI KORTIKOSTEROIDI	25
3.4.5. NESTANDARDNO LIJEČENJE	25
3.4.6. PANDEMIJA KORONAVIRUSA I ASTMA	26
3.4.7. PRIJETEĆE RESPIRATORNO ZATAJENJE	27
3.4.8. DODATNE PRETRAGE	28
3.5. INTENZIVNO LIJEČENJE	30
3.5.1. PROCJENA TEŽINE STANJA	30
3.5.2. OPĆA NAČELA	30
3.5.3. PREINTUBACIJSKO LIJEČENJE	31
3.5.4. NEINVAZIVNA VENTILACIJA S POZITIVNIM TLAKOM	33
3.5.5. INTUBACIJA I MEHANIČKA VENTILACIJA	34
4. RASPRAVA	38
5. ZAKLJUČCI	40
6. SAŽETAK	41
7. SUMMARY	42
8. LITERATURA	43
9. ŽIVOTOPIS	49

POPIS KORIŠTENIH SKRAĆENICA I AKRONIMA

COVID-2019 – koronavirusna bolest 2019.

Helioks - mješavina helija i kisika

MDI-VHC/S – aerosolni raspršivač (engl. *metered dose inhaler with a valved holding chamber/spacer*)

NAEPP – engl. *National Asthma Education and Prevention Program*

NPPV - neinvazivna ventilacija s pozitivnim tlakom (engl. *noninvasive positive pressure ventilation*)

PAS - pedijatrijski astmatski status

PASS - engl. *Pediatric asthma severity score*

PEEP - pozitivni tlak na kraju ekspirija (engl. *positive end-expiratory pressure*)

PEF – vršni ekspiracijski protok (engl. *peak expiratory flow*)

PEFR - brzina vršnog ekspiracijskog protoka (engl. *peak expiratory flow rate*)

PICU - pedijatrijska jedinica intenzivnog liječenja (engl. *pediatric intensive care unit*)

PIS - engl. *Pulmonary index score*

PRAM - engl. *Pediatric Respiratory Assessment Measure*

RAD – engl. *The Respiratory rate, Accessory muscle use, and Decreased breath sounds*

SABA – kratkodjelujući beta-agonisti (engl. *short-acting beta-agonists*)

SARS-CoV-2 – virus teškog akutnog respiratornog sindroma

SVN – nebulizator malog volumena (engl. *small volume nebulizer*)

1. UVOD

Pedijatrijski astmatski status (PAS) označava ekstremnu formu egzacerbacije astme, a definira se kao akutna epizoda koja ne reagira na standardno liječenje kratakodjelujućim β 2-agonistima i kortikosteroidima. Predstavlja medicinsku hitnoću koja zahtijeva brzo prepoznavanje i intervenciju (1,2). Definicija astmatskog statusa varira među autorima (3). Dodatno se u nekim definicijama uzimaju u obzir i potreba za hospitalizacijom, posjet hitnom traktu ili pad vršnog ekspiracijskog protoka (4). PAS obilježavaju hipoksemija i hiperkapnija koje mogu rezultirati akutnim respiratornim zatajenjem (5). Stoga, ako nije prepoznat na vrijeme i adekvatno zbrinut, PAS može dovesti do kardiopulmonalnog zatajenja te potencijalno ugroziti život djeteta (4,5). Incidencija PAS-a mora se promatrati u kontekstu ukupnog broja djece koja boluju od astme (4). Astma je jedna od najčešćih uzroka posjeta pedijatrijskim hitnim ambulancama širom svijeta. Procjenjuje se da je njome pogođeno oko 300 milijuna djece (6). Morbiditet povezan s astmom je porastao posljednjih godina kao i broj hospitalizacija zbog astme (7). Suprotno tome, mortalitet uzrokovan astmom opada širom svijeta (8). Prevalencija oboljelih u djece veća je nego u odraslih, a mortalitet je niži u odnosu na odrasle (9). Rastuća prevalencija astme vidi se uglavnom u razvijenim zemljama. Okolišni čimbenici, uz genetsku predispoziciju, imaju važnu ulogu u etiologiji ove bolesti (10). No, podaci o incidenciji i prevalenciji samog PAS-a su oskudni. Neovisno o stupnju ozbiljnosti ili fenotipskoj varijanti bolesti, svi koji boluju od astme su pod rizikom od razvoja akutne epizode s pogoršanjem koja ne reagira na standardne mjere liječenja (5).

2. SVRHA RADA

Cilj ovog rada je približiti sve mogućnosti dijagnostike i liječenja koje se primjenjuju u djece s astmatskim statusom. Naglasak je na kliničkoj prezentaciji bolesti, procjeni stanja bolesnika, dijagnostičkim i laboratorijskim pretragama te svim terapijskim mogućnostima uključujući kućno, ambulantno, hitno, bolničko i intenzivno liječenje djece s astmatskim statusom. Obuhvaćeni su i algoritmi liječenja koji sadrže redoslijed svih intervencija potrebnih za uspješno i pravilno postupanje s bolesnicima.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. PATOFIZIOLOGIJA ASTMATSKOG STATUSA

Astma je upalna bolest, obilježena složenim interakcijama između upalnih stanica, medijatora upale i dišnog epitela. Funkcionalno, karakterizirana je varijabilnom bronhokonstrikcijom i bronhalnom preosjetljivošću koja je povezana s upalom dišnih puteva. Patološki, obilježava ju degranulacija mastocita, akumulacija eozinofila i CD4 limfocita, prekomjerna produkcija sluzi, zadebljanje subepitela te hipertrofija i hiperplazija glatkih mišića bronha. Mastociti, eozinofili, makrofagi i T limfociti imaju središnju ulogu tijekom akutnog napada astme. Uobičajena kaskada započinje aktivacijom i degranulacijom mastocita kao odgovor na neki alergen ili lokalni podražaj. Mastociti potiču aktivaciju T-limfocita prezentirajući ih alergenima. Upalni proces se pojačava otpuštanjem citokina i kemokina od strane T-limfocita. Brojni dokazi potvrđuju da je upala dišnog puta u astmi rezultat aktivacije T-limfocita s produkcijom Th2 citokina. Prisutnost ovih citokina pridonosi pojačanju upalnog procesa preko prekomjerne proizvodnje imunoglobulina E (IgE) od strane B-limfocita, zatim stimulacijom epitelnih stanica dišnog puta i kemotaksijom eozinofila. IgE stimulira mastocite koji otpuštaju leukotriene, dok interleukini (prvenstveno IL-5) potiče maturaciju i migraciju aktiviranih eozinofila u dišni put. Ovaj slijed događaja dovodi do stimulacije epitelnih dišnih stanica i kontinuiranog upalnog procesa, bržeg oslobađanja leukotriena, prostaglandina, dušičnog oksida, adhezije molekula i čimbenika aktivacije trombocita. Rezultat toga je prekomjerna produkcija mukozne sluzi i destrukcija epitelnih stanica, što dovodi do deskvamacije epitela. Deskvamacija epitelnih stanica izlaže živčane završetke pri površini, što dovodi do pretjerane iritabilnosti dišnih puteva koji postaju osjetljiviji kada se naknadno izlože alergenima ili ostalim rizičnim faktorima. Upalom potaknut edem, hipersekrecija sluzi, začepljenje dišnih puteva i bronhospazam dovode do teške opstrukcije dišnog puta kakva se viđa u bolesnika s astmatskim statusom i tzv. fatalnom astmom. Bronhoopstrukcija i povećani otpor dišnih puteva stvaraju zapreku inspiratornom i

ekspiratornom protoku zraka, što dovodi do poremećene ventilacije pluća i povećanja plućnih volumena. Začepljenje dišnih puteva može dovesti do poremećaja omjera ventilacije i perfuzije. Hipoksemija je česta u bolesnika s teškim astmatskim napadom, ali općenito se dobro korigira nadoknadom kisika. Češće, začepljenje i opstrukcija dišnog puta rezultira regionalnom hiperinflacijom alveola povezanom sa smanjenom perfuzijom, što dovodi do povećanja pulmonalnog mrtvog prostora. Većina bolesnika prezentira se povećanom frekvencijom disanja, kako bi ostvarili veći respiratorni minutni volumen. U bolesnika s težom kliničkom slikom opstrukcija dišnog puta rezultira značajnim produljenjem ekspirija, zarobljavajući zrak unutar dišnih puteva. To dovodi do hiperinflacije pluća i nastanka visokih plućnih volumena. Veći ekspiratorni protok se postiže većim utroškom energije. Izdisaji postaju aktivni proces te je nepohodno korištenje pomoćne respiratorne muskulature kako bi se svladali visoki otpori protoku zraka za vrijeme udisaja i izdisaja. Nemogućnost promptnog smanjenja opstrukcije dišnih puteva i smanjenja rada dišne muskulature dovodi do njihovog zamora, neadekvatne ventilacije i respiratornog zastoja (11).

3.2. INICIJALNO LIJEČENJE KOD KUĆE

Neki bolesnici razvijaju vrlo rano kliničke znakove kao što su kašalj ili tahipneja, dok drugi reagiraju na smanjeni protok zraka tek kad on postane značajan. Roditelji ili skrbnici djece trebaju pripaziti na simptome egzacerbacije astme koji uključuju perzistentni kašalj, povećanu frekvenciju disanja, retrakcije, zviždanje, nemogućnost govora u punim rečenicama, uočavanje infekcije gornjeg dišnog puta ili otkrivanje specifičnog astmatskog okidača u svoje djece dok su još kod kuće (12). Kada djeca ili njihovi skrbnici prepoznaju početak astmatskog napada, trebali bi odmah primijeniti beta-agoniste kratkog djelovanja (engl. *short-acting beta agonist*, SABA) putem aerosolnog raspršivača (prema engl. *metered dose inhaler*, MDI) ili nebulizatora (13). Savjetuje se kod svake doze primijeniti 2-4 potiska salbutamola ili 1,25-2,5 mg otopine

za nebulizaciju. Prije upotrebe dijete ili skrbnik trebaju provjeriti da rok trajanja lijeka nije istekao te provjeriti da MDI nije prazan. Svaki potisak se aplicira odvojeno. Kliničko stanje potrebno je reevaluirati svakih 10-20 min. Ukoliko je potrebno, doza inhaliranog beta-agonista može se ponoviti 10-20 min nakon prve doze. Na temelju inicijalnog odgovora na inhalatorni beta-agonist, treba nastaviti sa samostalnim liječenjem ili potražiti profesionalnu medicinsku pomoć (12).

3.2.1. Dobar odgovor na terapiju

U slučaju povlačenja simptoma (tahipneje, zviždanja i dispneje) te poboljšanja vršnog ekspiracijskog protoka (od engl, peak expiratory flow, PEF) nakon primjene jedne do dvije doze beta-agonista, koje traje duže od 4 h, djeca se mogu nastaviti liječiti kod kuće sa SABA-om svakih 4-6 h po potrebi. Oralni kortikosteroidi se rutinski ne primjenjuju u djece koja imaju odgovor na početne dvije doze beta-agonista (12). Četverostruko ili peterostruko povećanje doze inhalatornog kortikosteroida kod blago izraženih simptoma astme, uz izostavljanje primjene oralnih kortikosteroida nije se pokazalo učinkovitim (14,15). Uz to, potrebno je rano uklanjanje suspektog ili poznatog okidača astmatskog napada. Skrbnik bi trebao inicirati kontakt s djetetovim liječnikom kako bi dobio upute o kontinuiranoj njezi djeteta (12).

3.2.2. Nepotpuni odgovor na terapiju

Bolesnicima s nepotpunim odgovorom na dvije doze beta-agonista primjenjene u međusobnom razmaku od 10 do 20 min (pogotovo ako je dano više od 4 potiska putem MDI-a ili više od 2,5 mg putem nebulizatora) treba ordinirati oralne kortikosteroide ili hitno kontaktirati nadležnog liječnika kako bi se dalje utvrdila terapija te hoće li nastavak liječenja biti ambulantan, na odjelu hitne službe ili bolnički. Ne preporuča se povećanje doza inhalacijskih kortikosteroida u djece koja ih već koriste svakodnevno. Pravovremena primjena oralnih kortikosteroida u bolesnika s astmatskim statusom je najučinkovitija mjera liječenja koja je smanjila broj njihovih posjeta

hitnoj službi i broj hospitalizacija. Stoga se oralni kortikosteroidi rutinski koriste u ovoj skupini bolesnika. Druge rane intervencije uključuju otklanjanje poznatih astmatskih trigera te kontinuiranu primjenu inhalatornih SABA (s razmakom do 2 h te 6-8 h nakon primjene oralnih kortikosteroida) (12).

3.2.3. Slab odgovor na terapiju

Ukoliko bolesnici imaju simptome i znakove teške egzacerbacije astme, ako su pod rizikom od fatalnog astmatskog napada i ako imaju slabi odgovor na terapiju beta-agonistima trebaju potražiti hitnu medicinsku pomoć. S primjenom inhalacijskih beta-agonista se treba nastaviti dok ne stigne pomoć, a oralni kortikosteroidi se trebaju inicirati u terapiji, ako su dostupni (12).

3.3. VANBOLNIČKO LIJEČENJE

Razina zdravstvene skrbi pružene u astmatskom statusu u ordinaciji ili ambulantno ovisi o brojnim čimbenicima koji uključuju iskustvo nadležnog liječnika, dostupne resurse, blizinu zdravstvene ustanove i težinu egzacerbacije. Većina blagih do umjerenih astmatskih napada može se liječiti u ordinaciji/ambulantno, a sam pristup liječenju je sličan onom u hitnoj službi, uz nekoliko iznimaka. Liječenje treba započeti rano u bolesnika s teškim astmatskim napadom, dok se paralelno organizira prijevoz do hitne službe. Režim liječenja se temelji na kliničkom iskustvu stručnjaka. Inhalatorni SABA-i se primarno iniciraju u liječenju egzacerbacije astme kod kuće i u ordinaciji. Doze SABA-e propisane u ordinaciji su više u odnosu na doze namijenjene za kućno liječenje. Kontinuirana nebulizacija beta-agonista se uglavnom ne ordinira u ordinaciji. Bolesnicima se uobičajeno daju tri doze inhalacijskih beta-agonista tijekom jednog sata te se poslije administracije svake doze ponovno procjenjuje kliničko stanje. Inhalatorni ipratropij bromid, ako je dostupan, administrira se kao dodatak beta-agonistima u bolesnika s umjerenim do teškim simptomima. S primjenom oralnih kortikosteroida započinje

se u djece s umjerenim simptomima koji ne reagiraju na prve dvije doze beta-agonista. U onih s umjerenom do teškom astmom daju se nakon terapije beta-agonistima. Magnezijev sulfat se u vanbolničkim uvjetima ne koristi. Bolesnici s blagim do umjerenim simptomima i oni koji imaju dobar odgovor na terapiju otpuštaju se kući. Oni koji imaju teški astmatski napad ili ne reagiraju na terapiju trebaju se uputiti u bolnicu (12).

3.3.1. PROCJENA TEŽINE ASTMATSKOG NAPADA

Težina astmatskog napada se primarno određuje procjenom kliničkih znakova, a dodatno se po potrebi rade i objektivni testovi (16).

3.3.1.1. Klinički znakovi

Kratka fokusirana anamneza i kratki fizikalni pregled trebaju se napraviti prije započinjanja terapije. Podaci dobiveni anamnezom trebaju uključivati suspektne uzroke egzacerbacije (npr. virusnu infekciju, izloženost okolišnim i nutritivnim alergenima), vrijeme početka egzacerbacije, kompletnu kroničnu terapiju, informaciju o nedavnoj upotrebi beta-agonista (doze i učestalost) i sistemskih kortikosteroida, postojanje čimbenika rizika za tešku nekontroliranu bolest (posjete hitnom traktu, zaprimanje na PICU, opetovano liječenje oralnim kortikosteroidima, povijest intubacije, postojanje rapidno progresivnih epizoda, alergije na hranu) (17). Fokusirani fizikalni pregled uključuje vitalne znakove, pulsnu oksimetriju, procjenu stanja svijesti, anksioznosti, agitacije; procjenu kratkoće daha, zviždanja, prohodnosti dišnih puteva, upotrebe pomoćne dišne muskulature i retrakcija (16).

3.3.1.2. Vršni ekspiracijski protok

PEF se može koristiti u procjeni opstrukcije dišnih puteva pružajući time objektivniju procjenu ozbiljnosti bolesti. Ipak, rijetko se koristi u PAS-u za procjenu plućne funkcije zbog svojih ograničenja. Mjerenja PEF-a zahtijevaju maksimalnu suradljivost djeteta koju je u akutnim zbivanjima teško postići. Djeca mlađa od šest godina nisu dovoljno suradljiva za izvođenje mjerenja, a teško bolesna djeca nisu u mogućnosti ustati i izvesti pravilno mjerenje. Loša tehnika izvođenja može dovesti do pogrešnih podataka. Očitavanje dobivenih podataka je najkorisnije kada se zna djetetova najbolja PEF brzina (18).

3.3.1.3. Sustavi bodovanja

Nekoliko kliničkih bodovnih sustava se koristi u procjeni težine astme, odnosno težine inicijalne egzacerbacije, odgovora na terapiju i potrebe za hospitalizacijom. Njihova upotreba kod kuće i u ordinaciji nije poduprta čvrstim dokazima. PRAM (prema engl. *The Pediatric Respiratory Assessment Measure*) koristi pet varijabli: zviždanje, prohodnost dišnih puteva, kontrakcije skalenskih mišića, suprasternalnu retrakciju i saturaciju kisika (19). PIS (prema engl. *The Pulmonary Index Score*) se bazira na pet kliničkih varijabli: frekvenciji disanja, inspiracijsko-ekspiracijskom omjeru, stupnju zviždanja, upotrebi pomoćne dišne muskulature i saturaciji kisika (17). Svakoj varijabli se dodjeljuje broj od 0 do 3, a ukupni zbroj iznosi 0-15. U pravilu, zbroj između 7 i 11 upućuje na umjereni astmatski status, a zbroj od 12 ili viši indicira teški napad. Ipak, PIS-om je moguće podcijeniti stupanj težine bolesti u starije djece jer bradipneja uslijed produženog ekspirija može rezultirati manjim brojem ocjenskih bodova za frekvenciju disanja. PIS je validirani alat koji može koristiti u procjeni inicijalne ozbiljnosti, ocjeni odgovora na terapiju, u olakšavanju procesa prijema i otpusta iz bolnice (20). Treći bodovni sustav je PASS (prema engl. *The Pediatric Asthma Severity Score*) koji uključuje tri klinička nalaza: zviždanje, produljeni ekspirij i mehaniku disanja, a koristi se u djece od 1 do 18 godina (21). PASS-om se može razlučiti koja djeca trebaju biti zaprimljena u bolnicu. Četvrti

bodovni sustav je RAD (prema engl. *The Respiratory rate, Accessory muscle use, and Decreased breath sounds*) koji se temelji na frekvenciji disanja, upotrebi pomoćne dišne muskulature i smanjenju zvuka disanja (22).

3.3.1.4. Kriteriji za prijem u hitnu pedijatrijsku ambulantu

Primarni kriterij za prijem na odjel hitne službe je odsutan ili nedovoljan odgovor na terapiju inhalacijskim SABA i oralnim kortikosteroidima. To uključuje neadekvatan odgovor na tri doze beta-agonista koji su dani u prvom satu nakon početka liječenja te povrat simptoma astmatskog napada unutar 4 h nakon primjene jedne do dvije doze beta-agonista. Svaki bolesnik kojemu je potrebna terapija kisikom, nakon prve odnosno druge doze beta-agonista, također treba biti upućen na odjel hitne službe (17).

3.4. LIJEČENJE NA HITNOM PEDIJATRIJSKOM BOLNIČKOM PRIJEMU

Inicijalno liječenje (beta-agonistima i oralnim kortikosteroidima) astmatskog statusa može biti započeto kod kuće ili u ordinaciji obiteljskog liječnika. Ipak, djeca s umjerenim do teškim astmatskim napadom zahtijevaju pomno praćenje znakova pogoršanja, učestalu administraciju lijekova i čestu reevaluaciju. Stoga se ta djeca trebaju liječiti na odjelu pedijatrijske hitne službe. Glavni pristup u liječenju astmatskog statusa je primjena inhalacijskih bronhodilatatora i sistemskih kortikosteroida u većine bolesnika. Ciljevi terapije astmatskog statusa uključuju brzi obrat opstrukcije dišnih puteva, korekciju hipoksemije i teške hiperkapnije, minimizaciju mogućnosti hospitalizacije i recidiva nakon otpuštanja (23).

3.4.1. Procjena težine astmatskog napada

Procjenom težine astmatskog statusa dijelimo ga na blagi, umjereni i teški. Blagi astmatski status je karakteriziran očuvanom svijesti, blagom tahipnejom, ekspiratornim zviždanjem, blago produženim ekspirijem (inspiracijsko-ekspiracijski omjer 1:1, za razliku od normalnog 2:1), minimalnom upotrebom pomoćne dišne muskulature i saturacijom kisika iznad 95%. Umjereni astmatski status uključuje očuvanu svijest, tahipneju, ekspiratorno zviždanje sa ili bez inspiratornog zviždanja, inspiracijsko-ekspiracijski omjer 1:2, značajnu upotrebu pomoćne dišne muskulature i saturaciju kisika tipično između 92 i 95%. Teški astmatski status obilježava nemogućnost ponavljanja kratkih fraza, ekstremna tahipneja, inspiratorno i ekspiratorno zviždanje, inspiracijsko-ekspiracijski omjer koji prelazi 1:2, jako loša prozračnost pluća, značajna upotreba pomoćne dišne muskulature i saturacija kisika niža od 92%. Znakovi prijetećeg zatajenja disanja uključuju cijanozu, nemogućnost održavanja pokreta disanja, poremećenu svijest, saturaciju kisika nižu od 90% i respiracijsku acidozu (povišeni parcijalni tlak ugljikovog dioksida (PaCO_2) u venskoj, arterijskoj ili kapilarnoj krvi). I u hitnom bolničkom okruženju se koriste ranije navedeni bodovni sustavi: PIS i PRAM (24).

3.4.2. Liječenje hipoksemije i hiperkapnije

Većina djece s umjerenim do teškim astmatskim statusom ima blagu hipoksiju koja rezultira narušenim ventilacijsko-perfuzijskim omjerom, ali ne zahtijeva liječenje kisikom. Beta-agonisti mogu pogoršati neusklađenost ventilacije i perfuzije tako što uzrokuju vazodilataciju u slabo ventiliranim područjima pluća, pogotovo u teže bolesne djece. Hipoksemija se ispravlja administracijom ovlaženog kisika u količini koja je potrebna da bi saturacija kisika bila 92% ili viša (25). Svi nebulizirani lijekovi trebaju biti dostavljeni s kisikom, najčešće brzinom 6-8 L/min. Hiperkapnija se obično ispravi uklanjanjem opstrukcije dišnih puteva (24).

3.4.3. Liječenje bronhospazma

3.4.3.1. Inhalacijski beta-2 agonisti

Inhalacijski SABA-i su standardni lijekovi u liječenju astmatskog statusa u svih bolesnika (26). SABA-i se primijenjuju putem intermitentne nebulizacije, kontinuirane nebulizacije, MDI-VHC-om (na engl. *metered-dose inhaler with a valved holding chamber*) i MDI-S-om (na engl. *metered-dose inhaler with a spacer*). Najčešće korišteni lijek je salbutamol (24).

3.4.3.2. Racemični salbutamol i levsalbutamol

Racemični salbutamol je smjesa dva enantiomera: R-salbutamola (aktivnog bronhodilatatora) i S-salbutamola (mogućeg slabog bronhokonstriktora). Levsalbutamol je čisti R-salbutamol. U teoriji čisti aktivni R-salbutamol trebao bi biti učinkovitiji od racemičnog salbutamola kod kojeg S-salbutamol djeluje bronhokonstriksijski. Međutim, istraživanja su pokazala da upotreba levsalbutamola nema klinički značajnu prednost u odnosu na primjenu racemičnog salbutamola (27). Dakle, za djecu s akutnim astmatskim napadom prije se koristi racemični salbutamol, nego levsalbutamol. Treba dodati da je cijena racemičnog salbutamola značajno niža. Bolesnicima se levsalbutamol administrira samo u slučaju nuspojava na racemični salbutamol (24).

3.4.3.3. Nebulizacija i aerosolni raspršivač

Klinički pokusi i metaanalize su pokazali da je primjena SABA putem MDI-a (npr. 4-12 potiska salbutamola) jednako učinkovita, ako ne i bolja metoda administracije lijekova od nebulizacije u postizanju reverzije bronhospazma u djece svih uzrasta s različitim stupnjem težine bolesti (28). Stoga izbor lijeka za intermitentnu primjenu SABA uglavnom ovisi o potrebnoj frekvenciji i dozi lijeka. Potrebno je kontinuirano primijeniti prve tri doze salbutamola putem nebulizatora malog volumena (prema engl. *small volume nebulizer*; SVN) u prvom satu nakon dolaska u hitnu službu. Prednosti SVN-a u odnosu na MDI-VHC/S uključuju mogućnost

simultane primjene ovlaženog kisika i ipratropij bromida te pasivne administracije lijekova u liječenju djece s respiratornim distresom. Mnogo liječnika na hitnom traktu u liječenju bolesnika s umjerenim i teškim napadom astme koristi salbutamol primijenjen putem SVN-a. Međutim, primjenom SVN-a do 90% lijeka ostaje unutar uređaja ili se izgubi u atmosferi (24).

3.4.3.4. Nebulizacija salbutamola

U istraživanjima koja su uspoređivala kontinuiranu i intermitentnu nebulizaciju beta-agonista utvrđeno je da obje metode imaju sličan klinički ishod i nuspojave. Preporuča se da liječnici u svom radu daju prednost kontinuiranoj terapiji u odnosu na intermitentnu nebulizaciju ili MDI-VHC/S terapiju u djece s umjerenom do teškom egzacerbacijom. Kontinuirana nebulizacija je manje zahtjevnost od intermitentne nebulizacije, što rezultira smanjenim troškovima respiratorne terapije. Dodatno, osigurava postizanje terapijskog cilja (administracija triju doza lijeka umjerenom do teško bolesnoj djeci) unutar prvog sata od početka liječenja. Treba imati na umu da mala djeca možda neće tolerirati nošenje maske za lice kroz duži vremenski period (24). Optimalna doza salbutamola za kontinuiranu nebulizaciju nije utvrđena, a protokoli variraju između različitih zdravstvenih ustanova. Ogledni primjer plana doziranja bio bi: za djecu tešku 5-10 kg primjena doze od 7,5 mg/h, za težinu od 10-20 kg doza je 11,25 mg/h, a za one koji imaju više od 20 kg doza je 15 mg/h. Kod intermitentne nebulizacije salbutamola, standardna doza je 0,15 mg/kg (minimalno 2,5 mg; maksimalno 5 mg). Nebulizirani salbutamol može se davati svakih 20-30 min do ukupno tri doze (23). Na duljinu vremenskog intervala između dviju doza mogu utjecati nuspojave poput tahikardije, hipertenzije ili tremora. Bolesnici kod kojih je došlo do minimalnog ili nikakvog poboljšanje nakon tri doze i koji ne pokazuju značajne štetne učinke mogu se liječiti svakih 30-45 min ili se može primijeniti kontinuirana terapija. Treba izbjegavati aerosolne tehnike bez maske ili nastavka za usta, jer one značajno smanjuju količinu dostavljenog lijeka i time smanjuju njegov učinak. Najoptimalnija administracija lijeka se postiže kada je ukupni volumen otopine lijeka 3-4 mL, a brzina protoka kisika 6-8 L/min, kada

su bočne stranice rezervoara oplahnute kapljicama nebulizacijske otopine te kada starija djeca koriste nastavak za usta kako bi se izbjegli nazalni gubitci lijeka (24).

3.4.3.5. Aerosolni raspršivač

Optimalno doziranje salbutamola putem MDI-VHC/S-a nije još utvrđeno, a različiti protokoli se koriste ovisno o instituciji. U NAEPP (od engl. *National Asthma Education and Prevention Program*) smjernicama iz 2007. navodi se da "ekvivalentna doza bronhodilatacije može biti postignuta visokim dozama (4-12 potisaka) SABA-e putem MDI-VHC-a ili putem nebulizatora", a preporučuju dozu od 4 do 8 potisaka (23). Jedna strategija je primjena $\frac{1}{4}$ do $\frac{1}{3}$ potiska/kg (22,5-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) s minimalno 4 potiska (360 μg) i maksimalno 8 potisaka (720 μg). Druga strategija liječenja je upotreba rasporeda doziranja koji je stratificiran po tjelesnoj težini: za djecu tešku 5-10 kg doza je 4 potiska, za djecu tešku 10-20 kg doza je 6 potisaka i za djecu koja teže preko 20 kg doza je 8 potisaka. Doze se mogu ponavljati svakih 20-30 min, zatim svakih 1-4 h po potrebi. Da bi se povećala administracija lijekova svi bolesnici trebaju koristiti MDI-VHC ili MDI-S, a dojenčad i mala djeca trebaju koristiti takav uređaj s maskom za lice i niskorezistentnim ventilom. Nastavak za usta je poželjniji od maski za lice kod starije djece kako bi se izbjegli nazalni gubitci lijeka i posljedičnom manjom koncentracijom u plućima (24).

3.4.3.6. Ipratropij bromid

Ipratropij bromid je jeftini i sigurni antikolinergični lijek koji relaksacijom glatkih mišića pospješuje bronhodilataciju (29). Dodatak ipratropij bromida beta-agonistima preporuča se u liječenju djece s umjerenim do teškim astmatskim napadom. U raznim studijama je utvrđeno da je kombinirana primjena 2-3 doze inhaliranog ipratropij bromida i inhalacijskih beta-agonista dovela do smanjenja broja hospitalizacija i poboljšanja funkcije pluća u djece, uglavnom s umjerenim do teškim astmatskim statusom, za razliku od monoterapije beta-agonistima (30). Štoviše, prema jednoj studiji incidencija tremora i mučnine je bila niža u onih

na kombiniranoj terapiji, dok se razlika u incidenciji povraćanja nije zabilježila (31). Ipratropij se može primijeniti putem SVN-a ili MDI-VHC/S-a. Preporuča se nebulizirana forma lijeka (250 µg po dozi za težinu manju od 20 kg i 500 µg po dozi za 20 kg i više). Preporučuje se administrirati ipratropij bromid paralelno sa svakom od prve tri doze salbutamola. Eventualno se ipratropij može primijeniti sa drugom i trećom dozom salbutamola (24). Ako se primjenjuje putem MDI-VHC/S-a, NAEPP smjernice preporučuju 4-8 potisaka, a svaki potisak sadrži 18 µg lijeka (23), s napomenom da su MDI doze niske i nisu dobro proučene u egzacerbaciji astme (24).

3.4.3.7. Magnezijev sulfat

Magnezijev sulfat je jeftini lijek koji je široko dostupan. Ima minimalne štetne učinke kad se daje u indiciranim dozama. Upotreba intravenskog magnezijevog sulfata se preporuča u sve djece s teškim astmatskim statusom i u one djece s umjerenim astmatskim statusom koja nisu reagirala na inicijalnu terapiju beta-agonistima, ipratropij bromidom i sistemskim kortikosteroidima. Magnezijev sulfat primijenjen intravenozno uzrokuje relaksaciju bronhalnih glatkih mišića i dokazano je učinkovit u djece i odraslih s teškom astmom (32). U nekoliko studija je zapaženo da je dodatak magnezijevog sulfata terapiji s bronhodilatatorima i kortikosteroidima prevenirao hospitalizaciju djece s umjerenom do teškom egzacerbacijom astme (33). Druge studije su pokazale poboljšanje testova plućne funkcije nakon primjene magnezijevog sulfata (34). Prema NAEPP smjernicama, preporučena doza intravenskog magnezijevog sulfata je 25-75 mg/kg koja se daje u teškom astmatskom statusu nereaktivnom nakon jednog sata iza primjene inicijalne terapije te kao dodatna terapija u životno ugrožavajućem astmatskom statusu (23). S obzirom na njegovu sigurnost i važnost što ranijeg postizanja učinka terapije, magnezijev sulfat se često primjenjuje u dozi od 50 mg/kg tijekom 20 min. Dodatno se može administrirati bolus tekućine kako bi se spriječila klinički signifikantna hipotenzija, rijetka nuspojava infuzije magnezijevog sulfata. Njegova relativna

kontraindikacija je bubrežno zatajivanje. Učinkovitost inhalatornog magnezijevog sulfata još uvijek nije utvrđena (35).

3.4.3.8. Intravenski/intramuskularni/supkutani beta-agonisti

Supkutani i intramuskularni beta-agonisti (npr. adrenalin i terbutalin) su rezervirani za djecu s teškim astmatskim statusom koja često imaju slabije čujni šum disanja u inspiriju ili koja zbog agitacije nisu suradljiva za nebulizacijsku terapiju. Intravenski terbutalin se može koristiti u djece s teškim astmatskim statusom koja nisu odgovorila na inicijalnu terapiju. Tipično se supkutana ili intramuskularna terapija terbutalinom ili adrenalinom primjenjuje unutar nekoliko minuta od dolaska teško bolesnog djeteta s lošom aeracijom, paralelno sa započinjanjem terapije salbutamolom i otvaranjem venskog puta. Terbutalin je u nižim dozama selektivniji beta₂-agonist od adrenalina te može sniziti krvni tlak, dok adrenalin može povećati rad srca i povisiti krvni tlak. Pored toga, adrenalin je pogodan za anafilaksiju o kojoj treba diferencijalno-dijagnostički razmišljati kada je riječ o teškom napadu astme. U teškog bolesnika pogodniji je adrenalin jer je široko dostupan (u obliku autoinjektibilnih adrenalinskih uređaja za intramuskularnu primjenu) u većini slučajeva. Terbutalin nije dostupan na hrvatskom tržištu (24). Ranije studije su pokazale da su inhalacijski beta-agonisti jednako učinkoviti kao supkutani ili intramuskularni adrenalin (36). Međutim, inhalacijski beta-agonisti su slabo primjenjivi kod teško bolesne djece s izrazito smanjenom aeracijom. U njihovom slučaju bi brza supkutana ili intramuskularna primjena beta-agonista (adrenalina ili terbutalina) bila bolja od inhalacijskih beta-agonista. Od njihove primjene bi mogli imati koristi i anksiozna i mala djeca koja nisu suradljiva ili imaju neadekvatan odgovor na početnu aerosolnu terapiju. Intramuskularni put primjene lijeka osigurava njegovu bržu apsorpciju, u odnosu na supkutani put, mada nedostaju studije koje bi to potvrdile. Doza intramuskularnog ili supkutanog adrenalina ili terbutalina za postizanje bronhodilatacije je 0,01 mg/kg (0,01 mL/kg na 1 mg/mL otopine), s maksimalnom dozom od 0,4 mL (0,4 mg). Doza se može ponavljati svakih 20 min

do ukupno tri doze, osim ako se ne razviju značajne nuspojave (npr. ekstremna hipertenzija, perzistentno povraćanje). Većini bolesnika se odmah administrira intravenski lijek (npr. magnezijev sulfat, terbutalin), ako ne reaguju na drugu dozu supkutanog ili intramuskularnog terbutalina ili adrenalina. Interval doziranja može se smanjiti na 5-10 min kod djece čije stanje progredira prema teškom respiratornom distresu. U tom slučaju se može koristiti autoinjektibilni adrenalin koji je odmah spreman za primjenu, za razliku od klasičnog adrenalina koji zahtijeva duže vrijeme da se pripremi za upotrebu (24). Bolesnici s teškim astmatskim napadom koji slabo reaguju na konvencionalnu terapiju mogu se liječiti kombinacijom intravenskih beta-agonista i inhaliranih beta-agonista, iako su potrebna dodatna ispitivanja da bi se razjasnila uloga intravenskih beta-agonista (37). Pronađena su samo dva ispitivanja čiji ograničeni dokazi sugeriraju da su kraće vrijeme oporavka i bolji rezultati PAS-a prisutni uz dodatak intravenskih beta-agonista u terapiji djece koja slabo reaguju na uobičajene intervencije (uključujući inhalirane beta-agoniste, ipratropij, sistemske kortikosteroide i magnezijev sulfat) (38,39). Kod primjene kontinuirane terapije intravenskog terbutalina treba voditi računa o mogućim nuspojavama koje uključuju aritmiju, hipertenziju i ishemiju miokarda (37). Nema potrebe za primjenom intravenskih beta-agonista u početnoj terapiji, čak ni kod teško bolesne djece. Alternativne mogućnosti liječenja uključuju neinvazivnu ventilaciju s pozitivnim tlakom (prema engl. *noninvasive positive-pressure ventilation*, NPPV) i nosnu kanilu s visokim protokom. Intravenski terbutalin se u hitnoj službi dozira: 10 µg/kg u bolusu tijekom 10 min, nakon čega slijedi 0,3-0,5 µg/kg/min, a svakih 30 min infundirana količina lijeka se može povećati za 0,5 µg/kg/min do maksimalno 3 µg/kg/min. U literaturi je opisana upotreba viših doza u jedinici intenzivnog liječenja (6-10 µg/kg/min). Međutim, u kliničkoj praksi, zbog toksičnosti lijekova maksimalna doza je često ograničena na 2-3 µg/kg/min (40).

3.4.4. Liječenje upale

3.4.4.1. Sistemske kortikosteroidi

Još jedna primarna skupina lijekova za liječenje akutnog astmatskog statusa jesu sistemski kortikosteroidi. Indicirani u sve djece s umjerenim do teškim astmatskim statusom koja su zaprimljena na odjel hitne službe. Većina djece s blagim pogoršanjem također se liječi sistemskim kortikosteroidima. Razumno ih je izostaviti u terapiji djece koja nisu primila beta-agonističku terapiju unutar nekoliko sati od početka javljanja simptoma i koja odmah reagiraju na monoterapiju salbutamolom. Sistemski kortikosteroidi koriste se u liječenju astmatskog statusa već više od 60 godina (41). Protuupalno djelovanje kortikosteroida se može zamijetiti 2-4 h nakon njihove administracije, a očituje se smanjenjem edema dišnih puteva i sekrecije sluzi koji se javljaju u astmatskom statusu (42). U nekim istraživanjima je zapaženo da je liječenje umjerene do teške egzacerbacije sustavnim kortikosteroidima povezano sa smanjenom stopom hospitalizacije (43), a broj djece zaprimljene na hitni trakt ne ovisi o tome primijenjuju li se oralni ili intravenski kortikosteroidi (44). Kada je indicirano, preporuča se što ranija primjena sistemskih kortikosteroida na hitnom traktu. Oralna primjena je pogodna i poželjna za većinu bolesnika. Oralno primijenjeni prednizon/prednizolon ili deksametazon su dobar odabir u hitnom liječenju (45). Smjernice NAEPP-a sugeriraju upotrebu oralnih kortikosteroida jer je njihova primjena manje invazivna od intravenske, a učinci su im jednaki (23). Intramuskularna primjena kortikosteroida (npr. deksametazona) je opravdana kod bolesnika koji povrate oralno primijenjeni kortikosteroid, a nemaju otvoren venski put (46). Metaanalizom je utvrđeno nekoliko koristi rane primjene (unutar jednog sata) sistemskih kortikosteroida. Rana primjena sistemskih kortikosteroida smanjila je stopu prijema u bolnicu. Njihova učinkovitost je bila veća u djece kojima nisu bili administrirani prije dolaska u hitnu službu i kod onih s težom astmom. Oralno primijenjeni kortikosteroidi su utjecali na smanjenje broja prijema u bolnicu djece s akutnom egzacerbacijom astme (47). Druga studija je ustanovila da je inicijacija terapije

kortikosteroidima od strane trijažne sestre bila povezana sa smanjenjem zaprimanja u bolnicu djece s umjerenim do teškim napadom astme, bržim poboljšanjem i njihovim ranijim otpuštanjem iz bolnice (48). Većina bolesnika ne zahtijeva primjenu kortikosteroida intravenskim putem, čak ni oni koji su hospitalizirani. Međutim, teško bolesnoj djeci ionako treba otvoriti venski put pa se može intravenski primijeniti metilprednizolon (24).

3.4.4.2. Inhalacijski kortikosteroidi

Upotreba inhalacijskih kortikosteroida u liječenju PAS-a predmet je trenutnih kliničkih istraživanja. Studije koje uspoređuju upotrebu oralnih s inhaliranim kortikosteroidima u hitnom liječenju djece s astmatskim statusom do sada su imale mješovite rezultate. Sve dok ne budu dostupni uvjerljiviji podaci, ne preporuča se rutinska upotreba inhalacijskih kortikosteroida kao dodatak sistemskim kortikosteroidima ili umjesto njih u liječenju PAS-a (24).

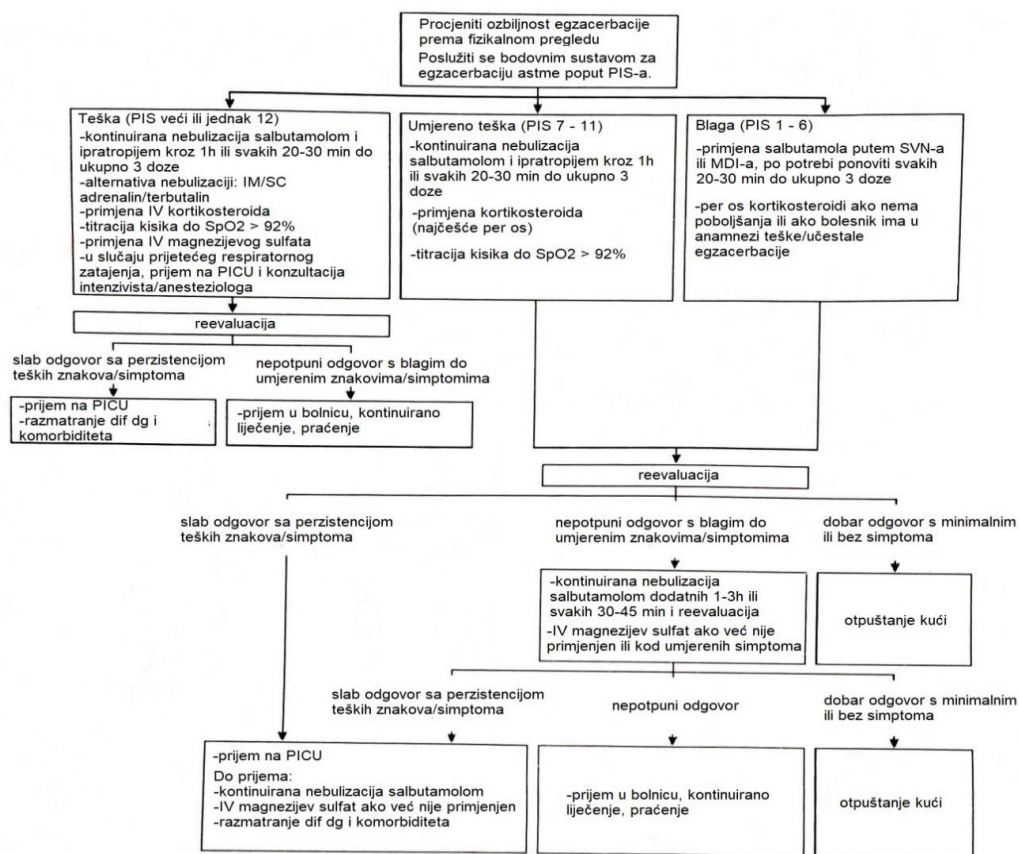
3.4.5. Nestandardno liječenje

Helioks je mješavina plinova helija i kisika. U teoriji bi trebao poboljšati administraciju beta-agonista zbog niže gustoće plinova od kojih je sastavljen te rezultirati smanjenom otpornošću protoka. Smjernice NAEPP-a iz 2007. savjetuju primjenu beta-agonista s helioksom u bolesnika sa životno ugrožavajućim astmatskim statusom ili u onih koji ne reagiraju na uobičajenu terapiju (23). Upotrebom helioksa ne bi trebalo odgađati intubaciju, ako se smatra potrebnom. Helioks se ne koristi ako bolesniku treba više od 40% kisika, jer se blagotvorni učinak upotrebe plina niske gustoće smanjuje s povećanjem frakcije kisika (24).

3.4.6. Pandemija koronavirusa i astma

Čini se da astma nije visok faktor rizika za tešku koronavirusnu bolest 2019. (COVID-19) (49). Stručnjaci savjetuju provođenje rutinskog liječenja bolesnika s astmom (50). To uključuje praćenje uobičajenih smjernica za brzo započinjanje terapije sistemskim kortikosteroidima u pogoršanju astme jer odlaganje njezinog početka povećava rizik od životno ugrožavajućeg astmatskog napada. Jedina iznimka je da treba izbjegavati upotrebu nebuliziranih lijekova, ako je to uopće moguće, zbog rizika od aerosolizacije virusom teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS-CoV-2) i širenja bolesti. Za većinu djece, kliničari bi trebali započeti s upotrebom MDI-S-a, a prebaciti se na nebuliziranu beta-agonističku terapiju u slučaju umjereno do teško bolesnog djeteta i slabog odgovora na terapiju MDI-S-om. Svako dijete s vrućicom i poteškoćama disanja trebalo bi u okolnostima trenutne epidemiološke situacije testirati na COVID-19 (24).

Zaključno, liječenje na hitnom pedijatrijskom bolničkom prijemu temelji se na početnoj procjeni ozbiljnosti astmatskog napada, a zatim slijedi kontinuirano praćenje odgovora na terapiju prema algoritmu prikazanom na slici 1.



Slika 1: Algoritam dijagnostike i liječenja egzacerbacije astme u djece mlađe od 12 godina na odjelu hitne službe (51). MDI – aerosolni raspršivač (na engl. *metered dose inhaler*), PIS – pulmonalni sustav bodovanja (na engl. *Pulmonary Index Score*), SVN – nebulizator malog volumena.

3.4.7. PRIJETEĆE RESPIRATORNO ZATAJENJE

Kada bolesnik ima znakove prijetjećeg respiratornog zatajenja potrebno je konzultirati pedijatrijskog intenzivistu ili anesteziologa (slika 1). Klinički znakovi uključuju cijanozu, nemogućnost održavanja respiratornog napora (frekvencija disanja može biti normalna ili snižena), promijenjen mentalni status (letargija ili uznemirenost), saturaciju kisika niža od 90% ili respiratorna acidoza (snižen pH uz povišen PaCO₂ u uzorku venske, arterijske ili kapilarne

krvi). Kod ove djece mogu se indicirati intravenski terbutalin kao dodatak inhalacijskim SABA te NPPV ili invazivna mehanička ventilacija. Kod djeteta s prijetećim respiratornim zatajenjem korist od primjene intravenskog terbutalina kao dodatak kontinuiranoj nebulizaciji salbutamola nadilazi štetnost (24).

3.4.8. Dodatne pretrage

Radiogram grudnih organa. Klinički signifikantne promjene na radiogramu su rijetke u neintubiranog djeteta. U prilog tome govori i nalaz jedne studije kojom je utvrđen klinički značaj radiograma prsnog koša samo u jednog na šezdesetero ispitivane djece s novodijagnosticiranom astmom (3). Radiogrami prsišta trebaju se učiniti u djece s prvom pojavom zviždanja, kliničkim nalazom parenhimalne bolesti te u onih koji se zaprimaju u PICU-u. Unatoč svojoj ograničenoj ulozi u tretiranju PAS-a, radiogrami prsišta se često nepotrebno izvode (52). Isto tako, pogrešna interpretacija nalaza peribronhalne opacifikacije, koja se često pogrešno tumači kao plućni infiltrat (pneumonija), može dovesti do propisivanja nepotrebnih lijekova. Stoga radiogrami prsišta trebaju biti ograničeni na sljedeće indikacije: kada PAS ne reagira na standardnu terapiju, kod postavljene sumnje na sindrome „curenje zraka“, perzistentne tahipneje, hipoksemije ili boli u prsima, kada su prisutne komplikacije (barotrauma, pneumotoraks, pneumomediastinum), kod vrućice iznad 39°C (sumnja na bronhopneumoniju), kod sumnje na prisutnost stranog tijela kao uzroka zviždanja i respiratornog distresa ili kad uzrok zviždanja nije utvrđen (52,53).

Monitoriranje. Praćenje brzine disanja, otkucaja srca, zasićenosti kisika, stupnja budnosti, korištenja pomoćnih dišnih mišića i suprasternalnih retrakcija presudno je za donošenje odluka o liječenju i otpuštanju bolesnika (54). Učestalost praćenja varira ovisno o težini bolesti i odgovoru na inicijalnu terapiju, ali u većine bolesnika obično je svakih 20-30 min tijekom prvog sata terapije. Bolesnici kojima je potrebna kontinuirana nebulizacija nastavljaju se nadzirati svakih 20-30 min (24).

Odluke o daljnjem postupanju s teško bolesnim djetetom mogu se temeljiti na fizikalnom pregledu i saturaciji oksihemoglobina izmjerenoj pulsnom oksimetrijom. Uz to, povišene vrijednosti ugljikovog dioksida (pCO₂) u izdahnutom zraku izmjerene kapnometrijom mogu ukazivati na prijeteće respiratorno zatajivanje. Rijetko je potrebno uzeti uzorke plinova arterijske krvi za analizu u PAS-u. Njihove vrijednosti su često promijenjene (hiperkapnija) prije agresivnih intervencija kod umjereno ili teško bolesne djece, a rijetko utječu na liječenje i obično se poboljšaju nakon terapije. U djece koja zahtijevaju prijem na PICU mjerenje pCO₂ putem analize plinova arterijske krvi nakon što je klinički plato dosegnut pruža objektivnu mjeru ozbiljnosti bolesti. Smatra se da je za mjerenje pH i pCO₂ kapilarna krv prihvatljiva alternativa uzorku arterijske krvi (55).

Hospitalizacija. Odluka o otpuštanju kući, kontinuiranom praćenju ili hospitalizaciji temelji se na kliničkim i socijalnim čimbenicima. Hospitaliziraju se bolesnici koji su po dolasku bili umjereno do teško bolesni i oni s malim poboljšanjem ili pogoršanjem nakon početne terapije beta-agonistima i sistemskim kortikosteroidima. Ovo uključuje bolesnike koji i dalje imaju snažno zviždanje, retrakcije i slabu aeraciju. Dodatni čimbenici koji ukazuju na potrebu hospitalizacije uključuju: korištenje beta-agonističke terapije češće u intervalima kraćim od 4 h (intervali kraći od 2 h često zahtijevaju prijem na PICU), potrebu za kisikom, nisku saturaciju kisika 1 h od početka liječenja, nemogućnost samohidratacije, povijest rapidne progresije težine bolesti, neadekvatno pridržavanje ambulantnog režima liječenja, nedavno liječenje sistemskim kortikosteroidima (uključuje i oralne kortikosteroide) ili prekomjernu upotrebu beta-agonista, nedostupnost medicinske skrbi, nemogućnost prijevoza do bolnice ukoliko dođe do pogoršanja, loš sustav socijalne potpore kod kuće, nemogućnost skrbnika da pruže medicinsku njegu i nadzor u kući. Teško bolesna djeca sa nezadovoljavajućom reakcijom na intervencije provedene u hitnoj službi zahtijevat će prijem u PICU (23,56).

3.5. INTENZIVNO LIJEČENJE

Djecu s akutnom teškom astmom koja se ne uspiju poboljšati početnim liječenjem u hitnoj pedijatrijskoj ambulanti treba smjestiti u PICU. Pri tome treba voditi računa o stupnju težine egzacerbacije i prisutnosti čimbenika rizika (57).

3.5.1. Procjena težine stanja

Teška akutna astma je definirana na temelju prisutnosti određenih znakova i simptoma te odgovora na terapiju. Postoji nekoliko sustava bodovanja koji pomažu u procjeni ozbiljnosti astme kod djece. Osim ranije opisanog PIS-a (42) postoji i njemu sličan *Pulmonary Score* koji se bazira samo na brzini disanja, zviždanju i upotrebi pomoćne dišne muskulature (58). Također se koristi *Pediatric Intensive Care Unit Pediatric Asthma Score* koji uključuje brzinu disanja ovisnu o dobi, potrebu za kisikom, prisutnost retrakcija, zaduhu tijekom govora i prisutnost zviždanja (59). Drugi sustavi bodovanja opisani su ranije.

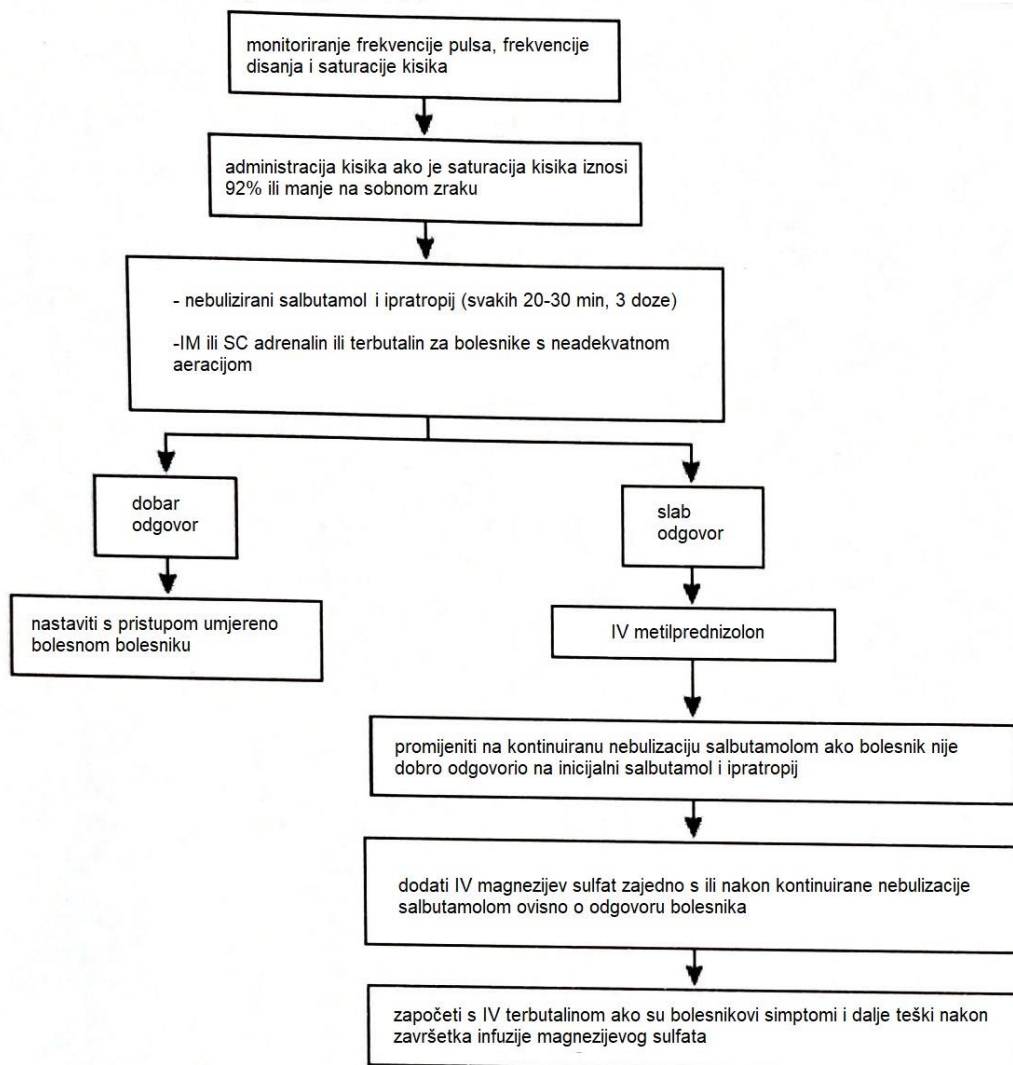
3.5.2. Opća načela

Liječenje u PICU podrazumijeva primjenu kortikosteroida, agresivnu bronhodilatacijsku terapiju i pažljivo monitoriranje (59). Mehanička ventilacija rezervirana je za bolesnike čije stanje, unatoč maksimalnoj pruženoj terapiji, kontinuirano napreduje prema respiratornom zatajenju. O potrebi njezine implementacije u terapiju treba razmisliti rano tijekom bolesti. Mehanička ventilacija u djece s akutnim pogoršanjem astme uvijek je izazovna, obično zbog opstrukcije dišnih puteva i otežanog ekspirija. Najbolji način da se izbjegne intubacija je brza primjena preintubacijske terapije. Odluku o intubaciji bolesnika treba donijeti veoma pažljivo imajući na umu da stimulacija traheje dodatno može pridonijeti pogoršanju astme i u tim slučajevima biti kontraproduktivna. U mnogih bolesnika s progresijom prema zamoru respiratornih mišića neinvazivnom ventilacijom se može izbjeći potreba za intubacijom. Kombinacija NPPV-a i farmakološke terapije učinkovita je u poboljšanju razmjene plinova kod

djece s astmom. U djece školske dobi, NPPV se može primijeniti relativno lako, a u mlađe djece je nerijetko potrebna blaga sedacija (57,59).

3.5.3. Preintubacijsko liječenje

U primarnu preintubacijsku terapiju djece primljene na PICU s teškim astmatskim statusom ubrajaju se kisika, intravenski kortikosteroidi, bronhodilatatori (inhalacijski salbutamol), inhalacijski antikolinergici i intravenski magnezijev sulfat (26). Algoritam postupanja prikazan je na slici 2.



Slika 2: Algoritam postupanja u teškoj astmi kod djece (57).

Neinvazivna ventilacija se može primijeniti dok se čeka na maksimalan učinak farmakoterapije. Cilj farmakoterapije u teškom astmatskom statusu je osigurati odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju te olakšati rad disanja. Djeca koja ne reagiraju na terapiju prethodno navedenim lijekovima treba primijeniti parenteralne beta-agoniste. Kortikosteroidi se primjenjuju intravenski. Administrira se najčešće metilprednizolon u bolus dozi od 2 mg/kg, a zatim 0,5-1 mg/kg/doza svakih 6 h, s maksimalnom dozom od 60 mg na dan (60). Primarna bronhodilatacijska terapija je inhalacijski salbutamol. On se primjenjuje satnom ili kontinuiranom nebulizacijom. Kontinuirani salbutamol može se i dozirati 0,15-0,5 mg/kg/h, do maksimalne doze od 30 mg/h. Inhalacijski ipratropijev bromid i intravenski magnezijev sulfat su dodatna bronhodilatacijska sredstva koja se koriste u PICU (59). Intravenski magnezijev sulfat (25-75 mg/kg, najviše 2 g) administrira se u prvih 20-30 min po dolasku na PICU, ako se nije ranije primijenio. Ako dođe do hipotenzije, infuziju magnezijevog sulfata treba pauzirati, primijeniti bolus tekućine te nastaviti s nižom brzinom infuzije (61). Ipratropij bromid se najčešće koristi kao dodatna terapija u hospitalizirane djece s prijetećim respiratornim zatajivanjem (59). Kod bolesnika koji ne reagiraju na prethodno opisanu bronhodilatacijsku terapiju predlaže se prijelaz na intravenske bronhodilatatore. Najčešće korišteni je terbutalin. Administrira se intravenski u bolus dozi od 10 µg/kg tijekom 10 min, nakon čega slijedi infuzija od 0,1 do 10 µg/kg/min. Dozu infuzije treba povećavati ovisno o stupnju respiratornog distresa, brzini otkucaja srca, perfuziji i ventilaciji pacijenta. Kontinuiranu terapiju salbutamolom treba prekinuti nakon primjene terbutalina. Infuzije terbutalina mogu biti povezane s hipotenzijom, hiperglikemijom, hipokalemijom i aritmijama (62). Metilksantini, teofilin i aminofilin, se rijetko koriste u PICU za liječenje astmatskog statusa. Intravenski aminofilin je terapijska opcija u djece s teškim astmatskim statusom i naglim respiratornim zatajenjem koje nije odgovorilo na terbutalin. Aminofilin se primjenjuje intravenski u bolus dozi od 6 mg/kg, nakon čega slijedi infuzija od 0,5 do 1 mg/kg/h koja se titrira ovisno o dobi djeteta. Razine aminofilina

u serumu trebaju se mjeriti jednom dnevno, a po potrebi i kada se sumnja na njegovu toksičnost (jaka tahikardija, tjeskoba, perzistentno povraćanje, aritmija i napadaji). S obzirom na nedosljednost dokaza o korisnosti upotrebe aminofilina u djece s akutnom teškom astmom i neodobravanju njegove primjene u NAEPP smjernicama, aminofilin ostaje kao terapijska opcija jedino u djece s teškim astmatskim statusom refraktornim na druge terapije (63). Upotreba intravenskog salbutamola je dokazano učinkovita u bolesnika s akutnom teškom astmom. Primjenjuje se u dozi od 0,5 do 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Supkutani ili intramuskularni adrenalin ili terbutalin su dodatne terapijske mogućnosti, ako intravenski terbutalin nije dostupan na hrvatskom tržištu. Supkutani ili intramuskularni adrenalin ili terbutalin primjenjuje se u dozi od 0,01 mg/kg (na 0,01 ml/kg otopine omjer je 1:1000) svakih 20 min do tri doze. Terbutalin se zatim nastavlja davati svakih 2-6 h, prema potrebi. Maksimalna doza adrenalina iznosi 0,5 mg, a terbutalina 0,25 mg (57).

3.5.4. Neinvazivna ventilacija s pozitivnim tlakom

NPPV olakšava rad disanja kod bolesnika čije stanje napreduje prema zamoru respiratornih mišića. NPPV uključuje isporuku pozitivnog tlaka u dišnim putovima, bilo kao kontinuirani pritisak ili kao mehanički potpomognuti udisaji, bez postavljanja umjetnog dišnog puta koristeći masku za lice. Bolesnici moraju biti budni i kooperativni, imati prohodan dišni put i spontano disati. Kod male djece može biti potrebna blaga sedacija kako bi tolerirala masku (64). Kod sedacije treba posebno paziti da se ne smanje protektivni refleksi dišnog puta i nagon za disanjem. Tijekom napada astme, bronhospazam i povećana proizvodnja sluzi dovode do opstrukcije protoka zraka u udaljenim dišnim putevima. NPPV-om se mogu stentirati kolabirani ili suženi dišni putevi te se omogućuje kompletni izdisaj. Primjena pozitivnog tlaka za vrijeme inspirija rasterećuje respiratorne mišiće. Potrebna su daljnja istraživanja korisnosti NPPV-a u djece s teškim astmatskim statusom. Potencijalne indikacije za primjenu NPPV-a, koje je potrebno dodatno istražiti, jesu: hipoksemija u djeteta unatoč primjeni visokog protoka kisika,

dokumentirana hiperkapnija, progresivni napredak zamora respiratornih mišića kod nepostignutog maksimalnog učinka bronhodilatatora i kortikosteroida. NPPV ima svoja ograničenja jer ovisi o kooperabilnosti djeteta, otežava čišćenje sekreta iz dišnih puteva, ne predstavlja definitivnu kontrolu dišnog puta, može uzrokovati distenziju želuca, povećava rizik od aspiracije, inicijalno izaziva veću potrebu za zrakom te može izazvati osjećaj klaustrofobije (57,65).

3.5.5. Intubacija i mehanička ventilacija

Mehanička ventilacija rezervirana je za bolesnike čije stanje kontinuirano napreduje prema respiratornom zatajenju unatoč maksimalnoj primijenjenoj terapiji (kortikosteroidi, agresivna bronhodilatacijska terapija, pažljivo monitoriranje) (59). Primjena mehaničke ventilacije kod djece tijekom astmatskog statusa povezana je s komorbiditetima, ali stopa mortaliteta uslijed komplikacija nastalih nakon zaprimanja na PICU nije poznata. Postotak mehaničke ventilacije u djece s astmatskim statusom varira između ustanova, a kreće se od manje od 1% do 10-20% (66,67).

Supportivna skrb. Za djecu zaprimljenu na PICU s astmatskim statusom potreban je strog kardiopulmonalni nadzor, posebno onima na mehaničkoj ventilaciji. Mjere potpore uključuju analgeziju, sedaciju i miorelaksaciju (67). One pomažu u preveniranju hiperinflacije i nesinkroniziranosti ventilatora. Većini bolesnika također treba parenteralno hidrirati i spriječiti hipotenzije (66).

Sedacija i paraliza. Lijekovi koji se koriste za sedaciju uključuju fentanil, midazolam, ketamin, propofol i etomidat. Morfij se izbjegava jer može potaknuti otpuštanje histamina. Neuromuskularni blokatori se također koriste za optimizaciju uvjeta intubacije. Najčešće korišteno sredstvo za indukciju sedacije je ketamin, a dodatno ima bronhodilatirajući učinak. Administrira se u dozi od 2 mg/kg iza koje slijedi infuzija od 20 do 60 µg/kg/min (59). Propofol

se također koristi za olakšavanje intubacije kod djece. Smanjuje brzinu moždanog metabolizma, potrošnju kisika i intrakranijski tlak, ima protuupalno djelovanje i dilatira središnje dišne puteve (68). Za razliku od ketamina, produžena upotreba (više od 48 h) propofola može dovesti do "sindroma infuzije propofola" koji uključuje zatajenje srca i bubrega, rabdomiolizu, hepatomegaliju, hiperkalijemiju, hipertrigliceridemiju i metaboličku acidozu (69). Fentanil i midazolam se za postizanje sedacije obično koriste u kombinaciji (66).

Indikacije za mehaničku ventilaciju. Indikacije za endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju u bolesnika s astmatskim statusom jesu: hipoksija unatoč primjeni visokih koncentracija kisika ili NPPV-a, izmijenjen mentalni status (uključujući agitiranost i mučninu), respiratorni ili srčani zastoj (66).

Strategije ventilacije. Uspješna mehanička ventilacija u bolesnika s astmom se temelji na minimizaciji rizika od hiperinflacije i barotraume. Rizik od hiperinflacije reducira se smanjenjem minutnog volumena i dopuštanjem protjecanja vremena potrebnog za kompletni izdisaj prije nego što započne slijedeći udisaj. Snižavanjem frekvencije disanja uz održavanje konstantnog vremena inspiracije povećava se ekspiracijsko vrijeme, smanjujući na taj način inspiracijsko-ekspiracijski omjer (70). Izbjegavanje hiperinflacije i barotraume zahtijeva da se inicijalno tolerira PaCO₂ koji je viši od normalnog uz prateću respiratornu acidozu (71). Nekoliko je radnih načina (na engl. *work mode*) ventilatora bilo uspješno implementirano u intubirane djece s astmatskim statusom, a to su kontrola volumena, tlakom regulirana kontrola volumena, kontrola tlaka, potpora tlaka te sinkronizirana intermitentna mandatorna ventilacija (70).

Postavke ventilatora. Kod izbora postavki mehaničkog ventilatora moraju se uzeti u obzir fiziološki poremećaji astmatskog statusa, uključujući opstrukciju protoka zraka i atelektazu, kao i minimizaciju hiperinflacije i barotraume (70). Početne postavke ventilatora prilagođavaju se po potrebi kako bi se održala odgovarajuća ventilacija, koja se procjenjuje auskultacijom

prsnog koša i analizom plinova arterijske krvi. Poželjno je i postaviti arterijski kateter kako bi se olakšalo često uzimanje uzoraka arterijske krvi i kontinuirano praćenje arterijskog tlaka (67,72). Frakcija udahnutog kisika (FiO_2) treba biti postavljena na 1,0 na početku mehaničke ventilacije te postepeno smanjivati ovisno o toleranciji, na koncentraciju od 0,5 ili nižu kako bi se održala saturacija kisika iznad 92% (66). Upotrebu FiO_2 -a od 1,0 kroz duže razdoblje u bolesnika s astmom treba izbjegavati. Frekvenciju disanja treba podesiti vrlo blizu fiziološkim vrijednostima (8-12 udisaja/min), održavajući minutnu ventilaciju ispod 115 mL/kg u minuti (71). Respiracijski volumen trebao bi u početku biti 6-8 mL/kg. Vršni tlak i tlak platoa, uz taj respiracijski volumen, trebaju se pokušati održavati ispod 40 cmH₂O, a optimalno između 30 i 35 cmH₂O. Pridržavanjem tih ograničenja minimizira se nastanak dinamičke hiperinflacije i barotraume (73). Trajanje inspirija treba biti podešeno na normalnu ili blago sniženu vrijednost s obzirom na djetetovu dob (0,75-1,2 sek), uz frekvenciju disanja dovoljno nisku tako da vrijeme ekspirija spriječi tzv. "*breath stacking*". Vrijeme ekspirija treba maksimizirati kako bi se omogućila potpuna ekspiracija, izbjegla hiperkapnija i spriječila dinamična hiperinflacija i intrinzični pozitivni tlak na kraju ekspirija (prema engl. *positive end-expiratory pressure*, PEEP). U tu svrhu potrebno je postaviti inspiracijski protok na najveću brzinu koju pacijent može podnijeti bez stvaranja pretjerano visokih vršnih tlakova. Brzina protoka treba iznositi 4-10 L/kg/min, najviše 80-100 L/min (74). Određeni stupanj ekstrinzičnog PEEP-a potreban je da kompenzira vanjsku rezistenciju koju vrši endotrahealni tubus na respiratorni trakt. Dok jedni smatraju upotrebu PEEP-a kontroverznom, drugi ju drže korisnom u bolesnika s atelektazom, jer PEEP može učinkovito stentirati kolabirane dišne putove, poboljšati ventilaciju i potencijalno smanjiti zarobljavanje zraka (na engl. *air trapping*) (75). Primjena niskih razina PEEP-a može olakšati dispneju, a više razine (5-8 cmH₂O) mogu biti korisne kod djece koja pokazuju perzistentnu i tešku hiperkapniju unatoč odgovarajućem respiracijskom volumenu (6-

10 mL/kg) i ekspirijskom vremenu koje omogućuje potpunu ekspiraciju. Predlaže se PEEP podesiti na minimum od 3 do 5 cmH₂O, uz postepeno povećanje za 1 cmH₂O (66).

4. RASPRAVA

S obzirom da je astmatski status česta bolest u djece, liječenje treba biti omogućeno svoj djeci po dostupnim smjernicama i algoritmima liječenja. Nažalost, smjernice nisu jednake svugdje u svijetu pa algoritam liječenja može varirati između različitih zdravstvenih ustanova (76). Kod nas su uglavnom prihvaćene smjernice koje se preporučuju u Europi. Otprilike 60% djece s astmom ima jednu ili više epizoda akutne egzacerbacije astme godišnje (77). Djeca s teškim oblikom astme (2-5%) zahtijevaju češće posjete dječjem pulmologu i alergologu. Kada se iscrpe sve mogućnosti liječenja kod kuće i na hitnom traktu djecu s perzistentnim smetnjama disanja treba zaprimiti u 7-23% slučajeva na odjel dječje pulmologije, a 5-16% na odjel intenzivnog liječenja prema procjeni kliničkog stanja (78,79). Broj prijema na PICU je u porastu u odnosu na bolničke prijeme zbog astme (80,81). Na odjelu intenzivnog liječenja treba obavezno postupiti prema algoritmu liječenja. Važno je ne preskočiti niti jedan korak iz algoritma zato što je cilj liječenja primijeniti najmanje agresivnu terapiju za dijete. Prvi se primjenjuju kisik i inhalacijski salbutamol i ipratropij, odnosno intramuskularni/supkutani adrenalin/terbutalin u bolesnika s neadekvatnom aeracijom. Kod i dalje slabog odgovora koriste se intravenski kortikosteroidi i intravenski magnezijev sulfat. Zadnja opcija predintubacijskog liječenja je intravenski terbutalin kojeg nema na hrvatskom tržištu. U kliničkim bolničkim centrima u Hrvatskoj najčešće se koristi intravenski magnezijev sulfat. Dijete se ne otpušta iz intenzivne dok ima znakove teške dispneje, potrebu za visokim koncentracijama kisika i potrebu za terapijom kontinuiranim beta-agonistima, magnezijevim sulfatom i kardiopulmonalnim praćenja nuspojava tih lijekova. U rijetkim se slučajevima poseže za neinvazivnom i invazivnom ventilacijom. Neinvazivna ventilacija je namijenjena starijoj djeci jer njezina upotreba može biti neugodna za mlađu djecu. Maska mora dobro prijanjati uz lice te može posljedično oštetiti kožu. Dijete mora biti potpuno suradljivo što je kod male djece izuzetno

teško postići. Starija djeca, ukoliko se ne iscrpe, duži period mogu koristiti masku. Još jedna opcija neinvazivne ventilacije je upotreba kaciga (*helmeta*), koje se u našim pedijatrijskim zdravstvenim ustanovama rjeđe koriste. Većini djece je potrebno i do nekoliko dana intenzivne terapije za regresiju kliničkih simptoma. Rizični faktori za prijem u PICU su anamneza učestalih prijema na odjel intenzivnog liječenja, prethodne mehaničke ventilacije, rapidne i iznenadne egzacerbacija astme; egzacerbacije astme popraćene sinkopom ili toničko-kloničkim napadima, egzacerbacije precipitirane hranom, učestalo ili neadekvatno uzimanje terapije kod kuće i psihijatrijski komorbiditeti. Kod akutnog astmatskog napada treba diferencijalno dijagnostički razmišljati od bronhiolitisa, aspiraciji stranog tijela, reaktivnom dišnom putu, hiperventilacijskom sindromu, alergijskom rinitisu, bronhiektazijama, aspergilozi, gastroezofagelanom refluksu, primarnoj cilijarnoj diskineziji te o sinonazalnoj manifestaciji cistične fibroze (82). Ukupni mortalitet bolesnika s astmatskim statusom je nizak, ali raste mortalitet hospitaliziranih koji su na mehaničkoj ventilaciji, u odnosu na one koji nisu (83). Stope mortaliteta su niže u djece nego u odraslih, a osobe muškog spola i crne rase imaju viši rizik od smrti (57). Ukoliko ne dolazi do poboljšanja u kliničkom statusu unatoč agresivnoj farmakoterapiji i mehaničkoj ventilaciji mogu se koristiti i dodatke metode liječenja poput inhalacijskih anestetika i ekstrakorporalne membranske oksigenacije. Međutim, rutinska primjena ovih metoda nikako se ne preporuča.

5. ZAKLJUČCI

Liječenje PAS-a i dalje ostaje izazovom za javnozdravstvene sustave. PAS je česta klinička dijagnoza na odjelima hitne službe i PICU. Stope smrtnosti PAS-a variraju u različitim područjima s vrlo niskom ukupnom smrtnošću. Gotovo sve smrti uslijed astme javljaju se kao posljedica kardiopulmonalnog aresta u djece koja nisu stigla na vrijeme dobiti hitnu bolničku skrb. Sva djeca s astmatskim statusom, bez obzira na stupanj ozbiljnosti bolesti, trebaju primiti terapiju inhalacijskim SABA. Primjena supkutanih ili intramuskularnih beta-agonista (adrenalina, epinefrina) je terapijska alternativa kod djece s lošim inspiracijskim protokom te koja imaju umjerene do teške simptome bolesti ili su nekooperativna u inhalacijskoj terapiji. Terapiju kisikom dobivaju oni sa saturacijom kisika jednakom ili nižom od 92%. Oralni kortikosteroidi se primjenjuju u djece s blagim astmatskim statusom i u djece koja nisu primila beta-agonističku terapiju unutar prvih par sati od dolaska u hitnu službu. Kod umjerene do teške egzacerbacije astme administriraju se sistemski kortikosteroidi, inhalacijski ipratropij bromid te intravenski magnezijev sulfat. Ako bolesnik ima perzistentne simptome ili pogoršanje znakova i simptoma bolesti te kontinuiranu potrebu za terapijom kisika nakon liječenja bronhodilatatorima i sistemskim kortikosteroidima potrebno ga je hospitalizirati. Teško bolesna djeca sa znakovima i simptomima prijetećeg respiratornog zatajivanja zahtijevaju prijem na odjel intenzivnog liječenja. Bolesnici zaprimljeni na PICU imaju povećani rizik od razvoja životno ugrožavajućeg i fatalnog astmatskog statusa. Stoga njihovo praćenje treba biti pod pažljivim nadzorom specijalista za astmu u vanbolničkim uvjetima. Osim toga, potrebne su bolje izvanbolničke strategije liječenja koje bi pospješile bolju kontrolu bolesti, reducirale broj teških egzacerbacija te astmatski mortalitet u djece svele na najmanju moguću mjeru. Buduća istraživanja koja bi bila usmjerena na rizične populacije mogla bi drastično smanjiti astmatski morbiditet i mortalitet.

6. SAŽETAK

Pedijatrijski astmatski status (PAS) je kao medicinska hitnoća čest razlog posjete odjelu hitne službe. Zahtijeva brzo prepoznavanje i liječenje, a broj djece koja se zaprima na odjele intenzivnog liječenja (PICU) sve je više u porastu. Procjena ozbiljnosti PAS-a počiva na kliničkim znakovima i simptomima. Tri glavne patofiziološke odrednice PAS-a su upala, bronhokonstrikcija i začepljenje dišnih puteva bronhalnim sekretom. Neovisno o stupnju ozbiljnosti astmatskog statusa svi pacijenti trebaju biti inicijalno liječeni inhalacijskim beta-agonistima. Oralni kortikosteroidi se primjenjuju u djece s blagim astmatskim statusom i u djece koja nisu primila beta-agonističku terapiju unutar prvih par sati od dolaska u hitnu službu. Kod umjerenog do teškog astmatskog statusa administriraju se sistemski kortikosteroidi, inhalacijski ipratropij bromid te intravenski magnezijev sulfat. U teškoj egzacerbaciji mogu se dati i intramuskularni i supkutani adrenalin i terbutalin. Ako bolesnik ima perzistentne simptome ili pogoršanje znakova i simptoma bolesti te kontinuiranu potrebu za terapijom kisika nakon liječenja bronhodilatatorima i sistemskim kortikosteroidima potrebno ga je hospitalizirati. Teško bolesna djeca sa znakovima i simptomima prijetjećeg respiratornog zatajivanja zahtijevaju prijem na PICU. Liječenje u PICU podrazumijeva primjenu kortikosteroida, agresivnu bronhodilatacijsku terapiju i pažljivo monitoriranje. Dijete se ne otpušta iz intenzivne jedinice dok ima znakove teške dispneje, potrebu za visokim koncentracijama kisika i potrebu za kontinuiranim beta-agonistima, magnezijevim sulfatom te kardiopulmonalnim praćenjem nuspojava navedenih lijekova. U rijetkim se slučajevima poseže za neinvazivnom i invazivnom ventilacijom. Neinvazivna ventilacija je rezervirana za stariju djecu. Mehanička ventilacija rezervirana je za bolesnike čije stanje, unatoč konvencionalnoj terapiji, kontinuirano napreduje prema respiratornom zatajenju.

Ključne riječi: astma, astmatski status, pedijatrija, intenzivno liječenje, procjena ozbiljnosti, liječenje

7. SUMMARY

Pediatric status asthmaticus (PAS) is medical emergency which results in frequent admissions to emergency departments. It requires immediate recognition and management, and there is increasing number of admissions to pediatric intensive care units (PICU). Assessment of severity is based on clinical signs and symptoms. The three main pathophysiological determinants of PAS are inflammation, bronhoconstriction and mucus plugging. Regardless of the severity of the status asthmaticus, all patients should be initially treated with inhaled beta-agonists. Oral corticosteroids are used in children with mild status asthmaticus, and in those who have not received beta-agonist therapy within the first few hours upon arriving at the emergency department. In moderate to severe status asthmaticus, systemic corticosteroids, inhaled ipratropium bromide, and intravenous magnesium sulfate are administered. In severe exacerbations, either intramuscular or subcutaneous adrenaline or terbutaline may be given. In case of persistence or worsening of signs and symptoms of the disease, and a continuous need for oxygen therapy after treatment with bronchodilators and systemic corticosteroids, patient should be admitted to the hospital. Severely ill children with signs and symptoms of impending respiratory failure require admission to the PICU. PICU management involves the use of corticosteroids, aggressive treatment with bronchodilators, and close monitoring. The child is not discharged from intensive care while signs of severe dyspnea, the need for high oxygen concentrations and the need for continuous beta-agonists treatment, magnesium sulfate treatment, and cardiopulmonary monitoring of the side effects of previously mentioned drugs are present. In rare cases, non-invasive and invasive ventilation is used. Non-invasive ventilation is reserved for older children. Mechanical ventilation is reserved for patients whose condition, despite the conventional therapy, deteriorates toward respiratory failure.

Key words: asthma, status asthmaticus, critical care, pediatrics, severity assessment, treatment

8. LITERATURA

1. Werner HA. Status asthmaticus in children: a review. *Chest*. 2001;119:1913-29.
2. Papiris S, Kotanidou A, Malagari K, Roussos C. Clinical review: severe asthma. *Crit Care*. 2002;6:30-44.
3. Mannix R, Bachur R. Status asthmaticus in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19:281-87.
4. Carroll CL, Zucker AR. The increased cost of complications in children with status asthmaticus. *Pediatric pulmonology*. 2007;42:914-9.
5. Chakraborty RK, Basnet S. Status Asthmaticus. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.
6. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59:469-78.
7. Mannino DM, Homa DM, Pertowski CA. Surveillance for asthma-united state 1960-96. Morbidity and mortality weekly report CDC surveillance summary. 1998;47:1-27.
8. D'Amato G, Vitale C, Molino A, Stanziola A, Sanduzzi A, Vatrella A, et al. Multi-disciplinary respiratory medicine. 2016;11:37.
9. CDC Vital Signs: Asthma prevalence, disease characteristics and self-management education. United States 2001-2009 MMWR. 2011;60:547-52.
10. Hartert TV, Peebles Jr RS. Epidemiology of asthma: the year in review. *Curr Opin Pulm Med*. 2000;6:4-9.
11. Kliegman R, Nelson WE. *Nelson textbook of pediatrics*. 19. izd. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011. p. 576-7.
12. Sawicki G, Haver K, Scarfone RJ. Acute asthma exacerbations in children younger than 12 years: Home/office management and severity assessment. U: UpToDate, TePas E ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020. [citirano 25.06.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
13. Conner WT, Dolovich MB, Frame RA, Newhouse MT. Reliable salbutamol administration in 6- to 36-month-old children by means of a metered dose inhaler and Aerochamber with mask. *Pediatr Pulmonol*. 1989;6:263.
14. Jackson DJ, Bacharier LB, Mager DT, Boehmer S, Beigelman A, Chmiel JF, et al. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378:891.
15. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:598.

16. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:59.
17. Farion KJ, Wilk S, Michalowski W, O'Sullivan D, Sayyad-Shirabad J. Comparing predictions made by a prediction model, clinical score, and physicians: pediatric asthma exacerbations in the emergency department. *Appl Clin Inform.* 2013;4:376.
18. Gorelick MH, Stevens MW, Schultz T, Scribano PV. Difficulty in obtaining peak expiratory flow measurements in children with acute asthma. *Pediatric Emergency Care.* 2004;20:22-6.
19. Chalut DS, Ducharme FM, Davis GM. The Preschool Respiratory Assessment Measure (PRAM): a responsive index of acute asthma severity. *J Pediatr.* 2000;137:762.
20. Hsu P, Lam LT, Browne G. The pulmonary index score as a clinical assessment tool for acute childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:425.
21. Gorelick MH, Stevens MW, Schultz TR, Scribano PV. Performance of a novel clinical score, the Pediatric Asthma Severity Score (PASS), in the evaluation of acute asthma. *Acad Emerg Med.* 2004;11:10.
22. Arnold DH, Gebretsadik T, Abramo TJ, Moons KG, Sheller JR, Hartert TV. The RAD score: a simple acute asthma severity score compares favorably to more complex scores. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107:22.
23. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma [Internet]. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. [ažurirano 11.12.2017.; citirano 25.06.2020.] Dostupno na: <https://www.nhlbi.nih.gov>
24. Scarfone RJ. Acute asthma exacerbations in children younger than 12 years: Emergency department management. U: UpToDate, TePas E ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020. [citirano 25.06.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
25. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest.* 2003;124:1312.
26. 2019 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. U: Ginasthma.org [Internet]. Fontana, WI: Global Initiative for Asthma, Inc.; c2020 [ažurirano 19.03.2020.; citirano 25.06.2020.] Dostupno na: <https://ginasthma.org>
27. Wilkinson M, Bulloch B, Garcia-Filion P, Keahey L. Efficacy of racemic albuterol versus levalbuterol used as a continuous nebulization for the treatment of acute asthma exacerbations: a randomized, double-blind, clinical trial. *J Asthma.* 2011;48:188.
28. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD000052.

29. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:740-6.
30. Rehder KJ. Adjunct therapies for refractory status asthmaticus in children. *Respir Care*. 2017;62:849-65.
31. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD000060.
32. Shan Z, Rong Y, Yang W, Wang D, Yao P, Xie J, et al. Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2013;107:321.
33. Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):CD011050.
34. Su Z, Li R, Gai Z. Intravenous and Nebulized Magnesium Sulfate for Treating Acute Asthma in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34:390.
35. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Normansell R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(11):CD003898.
36. Becker AB, Nelson NA, Simons FE. Inhaled salbutamol (albuterol) vs injected epinephrine in the treatment of acute asthma in children. *J Pediatr*. 1983;102:465.
37. Mansur AH, Afridi L, Sullivan J, et al. Continuous terbutaline infusion in severe asthma in adults: a retrospective study of long-term efficacy and safety. *J Asthma*. 2014;51:1076.
38. Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M. Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet*. 1997;349:301.
39. Bogie AL, Towne D, Lockett PM, Abramo TJ, Wiebe RA. Comparison of intravenous terbutaline versus normal saline in pediatric patients on continuous high-dose nebulized albuterol for status asthmaticus. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23:355.
40. Doymaz S, Schneider J. Safety of Terbutaline for Treatment of Acute Severe Pediatric Asthma. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34:299.
41. Levin SJ. The management of the acute attack of asthma in childhood: special reference to short-term steroid therapy. *AMA J Dis Child*. 1959;97:432.
42. Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics*. 1993;92:513.
43. Castro-Rodriguez JA, Beckhaus AA, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: Systematic review with meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51:868.

44. Barnett PL, Caputo GL, Baskin M, Kuppermann N. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emerg Med.* 1997;29:212.
45. Normansell R, Kew KM, Mansour G. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD011801.
46. Gordon S, Tompkins T, Dayan PS. Randomized trial of single-dose intramuscular dexamethasone compared with prednisolone for children with acute asthma. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23:521.
47. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD002178.
48. Zemek R, Plint A, Osmond MH, Kovesi T, Correll R, Perri N, et al. Triage nurse initiation of corticosteroids in pediatric asthma is associated with improved emergency department efficiency. *Pediatrics.* 2012;129:671.
49. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020.
50. People with asthma should continue to use their inhaled asthma controller medications during the COVID-19 epidemic. U: Ginasthma.org [Internet]. Fontana, WI: Global Initiative for Asthma, Inc.; c2020 [ažurirano 19.03.2020.; citirano 25.06.2020.] Dostupno na: <https://ginasthma.org>
51. Sawicki G, Kenan H. Acute asthma exacerbations in children younger than 12 years: Inpatient management. U: UpToDate, TePas E ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020. [citirano 25.06.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
52. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma: Predicting patient outcomes. *JAMA.* 1983;249:204-6.
53. Al-Shamrani A, Al-Harbi A, Bagais K, Alenazi A, Alqwaiee M. Management of asthma exacerbation in emergency departments. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2019;6(2):61-7.
54. Canny GJ, Reisman J, Healy R, Schwartz C, Petrou C, Rebuck AS, et al. Acute asthma: observations regarding the management of a pediatric emergency room. *Pediatrics.* 1989;83:507.
55. Escalante-Kanashiro R, Tantaleán-Da-Fieno J. Capillary blood gases in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28:224.
56. Carroll CL, Schramm CM, Zucker AR. Severe exacerbations in children with mild asthma: characterizing a pediatric phenotype. *J Asthma.* 2008;45:513.
57. Howell JD. Acute severe asthma exacerbations in children younger than 12 years: Intensive care unit management. U: UpToDate, TePas E ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020. [citirano 25.06.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

58. Smith SR, Strunk RC. Acute asthma in the pediatric emergency department. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46:1145.
59. Nieves IF, Anand KJ. Severe acute asthma exacerbation in children: a stepwise approach for escalating therapy in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013;18:88.
60. Giuliano JS Jr, Faustino EV, Li S, Pinto MG, Canarie MF, Carroll CL, et al. Corticosteroid therapy in critically ill pediatric asthmatic patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14:467.
61. Pardue Jones B, Fleming GM, Otilio JK, Asokan I, Arnold DH. Pediatric acute asthma exacerbations: Evaluation and management from emergency department to intensive care unit. *J Asthma.* 2016;53:607.
62. Wheeler DS, Jacobs BR, Kenreigh CA, Bean JA, Hutson TK, Brilli RJ. Theophylline versus terbutaline in treating critically ill children with status asthmaticus: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:142.
63. Dalabih A, Harris ZL, Bondi SA, Arnold DH. Contemporary aminophylline use for status asthmaticus in pediatric ICUs. *Chest.* 2012;141:1122.
64. Akingbola OA, Simakajornboon N, Hadley Jr EF, Hopkins RL. Noninvasive positive-pressure ventilation in pediatric status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med.* 2002;3:181.
65. Korang SK, Feinberg J, Wetterslev J, Jakobsen JC. Non-invasive positive pressure ventilation for acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(9):CD012067.
66. Howell JD. Acute severe asthma exacerbations in children younger than 12 years: Endotracheal intubation and mechanical ventilation. U: UpToDate, TePas E ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020. [citirano 25.06.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
67. Newth CJ, Meert KL, Clark AE, Moler FW, Zuppa AF, Berg RA, et al. Fatal and near-fatal asthma in children: the critical care perspective. *J Pediatr.* 2012;161:214.
68. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm.* 2004;10:3639.
69. Burburan SM, Xisto DG, Rocco PR. Anaesthetic management in asthma. *Minerva Anesthesiol.* 2007;73:357.
70. Rotta AT. Asthma. U: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, editori. *Pediatric critical care.* 3. izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; c2006. p. 589.
71. Cox RG, Barker GA, Bohn DJ. Efficacy, results, and complications of mechanical ventilation in children with status asthmaticus. *Pediatr Pulmonol.* 1991;11:120.
72. Carroll CL, Smith SR, Collins MS, Bhandari A, Schramm CM, Zucker AR. Endotracheal intubation and pediatric status asthmaticus: site of original care affects treatment. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:91.

73. Schwarz AJ, Lubinsky PS. Acute severe asthma. U: Levin DL, Morriss FC, editori. Essentials of pediatric intensive care. 2. izd. New York: Churchill Livingstone, Inc; 1997. p. 130.
74. Venkataraman ST. Mechanical ventilation and respiratory care. U: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, editori. Pediatric critical care. Philadelphia: Mosby Elsevier; c2006. p. 692.
75. Marini JJ. Should PEEP be used in airflow obstruction? *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:1.
76. Bratton SL, Newth CJ, Zuppa AF, Moler FW, Meert KL, Berg RA, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network: Critical care for pediatric asthma: Wide care variability and challenges for study. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:407-14.
77. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. *Natl Health Stat Rep.* 2011;32:1-14.
78. Pollack CV Jr, Pollack ES, Baren JM, Smith SR, Woodruff PG, Clark S, et al. A prospective multicenter study of patient factors associated with hospital admission from the emergency department among children with acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:934-40.
79. Tse SM, Samson C. Time to asthma-related readmission in children admitted to the ICU for asthma. *Pediatr Crit Care Med.* 2018:1099-105.
80. Al-Eyadhy AA, Tamsah MH, Alhaboob AA, Aldubayan AK, Almousa NA, Alsharidah AM, et al. Asthma changes at a pediatric intensive care unit after 10 years: Observational study. *Ann Thorac Med.* 2015;10:243-8.
81. Strid JM, Gammelager H, Johansen MB, Tønnesen E, Christiansen CF. Hospitalization rate and 30-day mortality among patients with status asthmaticus in Denmark: A 16-year nationwide population-based cohort study. *Clin Epidemiol.* 2013;5:345-55.
82. Wade A, Chang C. Evaluation and treatment of Critical asthma syndrome in children. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2014;48:66-83.
83. Graudenz GS, Carneiro DP, Vieira RP. Trends in asthma mortality in the 0- to 4-year and 5- to 34-year age groups in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2017;43(1):24-31.

9. ŽIVOTOPIS

Ana Boka Drmić rođena je 3. siječnja 1996. g. u Zagrebu gdje je završila Osnovnu školu Gračani i XV. Gimnaziju, prirodoslovno-matematičkog usmjerenja. Godine 2011. završila je višu osnovnu glazbenu školu na Glazbenom učilištu Elly Bašić te ima završena tri razreda osnovne plesne škole u Školi suvremenog plesa Ane Maletić. Akademske godine 2014./2015. upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija sudjelovala je pasivno na Kongresu hitne medicine, BRIK-u (prema engl. *International Biomedical Student Congress Rijeka*), Hrvatsko-ruskom psihijatrijskom kongresu s međunarodnim sudjelovanjem te je prošla trauma edukaciju u organizaciji udruge StePP iz Zagreba. Vodila je radionice „Pogled u sebe” u Prvoj sušačkoj hrvatskoj gimnaziji, u organizaciji udruge CROMSIC. Aktivno koristi engleski jezik u govoru i pisanju, a pasivno njemački jezik.