

# Smjernice za liječenje akutne egzacerbacije astme u hitnoj medicinskoj službi

---

**Bekić, Dragana; Posavi, Ana; Mihić, Damir; Dragila, Željka; Božičević Vadlja, Anita; Pavliša, Gordana; Bulat Kardum, Ljiljana; Vukić Dugac, Andrea; Samaržija, Miroslav; Miculinić, Neven; ...**

*Source / Izvornik:* **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2024, 60, 387 - 401**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

[https://doi.org/10.21860/medflum2024\\_321523](https://doi.org/10.21860/medflum2024_321523)

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:182713>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-03**



*Repository / Repozitorij:*

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



# Smjernice za liječenje akutne egzacerbacije astme u hitnoj medicinskoj službi

## Guidelines for the Management of Asthma Exacerbations in the Emergency Medicine

Dragana Bekić<sup>1\*</sup>, Ana Posavi<sup>2,3</sup>, Damir Mihić<sup>2,3,4</sup>, Željka Dragila<sup>1,3</sup>, Anita Božičević Vadjla<sup>1</sup>, Gordana Pavliša<sup>5,6</sup>, Ljiljana Bulat Kardum<sup>8,9</sup>, Andrea Vukić Dugac<sup>5,6</sup>, Miroslav Samaržija<sup>5,6</sup>, Neven Miculinić<sup>5</sup>, Sanda Škrinjarić Cincar<sup>3,7</sup>

**Sažetak.** Teške egzacerbacije astme danas su rijetke zahvaljujući primjeni inhalacijskih kortikosteroida koji su omogućili dobru kontrolu te bolesti. Međutim, kontrola astme u velikog broja astmatičara nije zadovoljavajuća, a smrtni slučajevi zbog akutnih egzacerbacija koje je trebalo spriječiti odgovarajućim liječenjem, bilježe se diljem svijeta. Kako bi se postigla dobra kontrola astme i spriječila teška i po život opasna egzacerbacija, preporučuje se upotreba Osobnog plana liječenja astme (OPLA) koji je opisan u hrvatskim smjernicama za liječenje astme 2023. Prema OPLA-i bolesnici sami procjenjuju stupanj kontrole svoje bolesti, a u slučaju gubitka kontrole imaju napisane precizne upute o mjerama samopomoći, odnosno o potrebi javljanja liječniku ili službi hitne pomoći. Blaga i umjerena egzacerbacija astme može se uspješno liječiti u izvanbolničkim ustanovama simptomatskom primjenom bronhodilatatora – „olakšivača“, uz obvezno pojačanje temeljnog protuupalnog liječenja (inhalacijski kortikosteroidi) s uvođenjem oralnih kortikosteroida ili bez njih. Teške i po život opasne egzacerbacije astme liječe se u bolničkoj hitnoj službi gdje se procjenjuje potreba za liječenjem na bolničkom odjelu ili jedinici intenzivnog liječenja. Egzacerbacije astme pokazatelj su rizika loših ishoda bolesti, te ih je stoga potrebno zabilježiti, a daljnje liječenje prilagoditi kako bi se spriječile u budućnosti.

**Ključne riječi:** astma; hitna medicina; smjernice; terapija

**Abstract.** Severe exacerbations of asthma are rare today thanks to the use of inhaled corticosteroids, which have enabled good control of this disease. However, asthma control in many asthmatics is not satisfactory, and deaths due to acute exacerbations that should have been prevented by appropriate treatment are recorded worldwide. In order to achieve good asthma control and prevent a severe and life-threatening exacerbation, it is recommended to use the Personal Asthma Action Plan described in the Croatian guidelines for the treatment of asthma in 2023. According to the personal treatment plan, patients assess the degree of control of their asthma themselves, and in the event of loss of control, they have written precise instructions on self-help measures, i.e. on the need to contact a doctor or emergency services. Mild and moderate exacerbation of asthma can be successfully treated in outpatient facilities with the symptomatic use of bronchodilators, “relievers” with mandatory strengthening of the basic anti-inflammatory treatment (inhaled corticosteroids) with or without the introduction of oral corticosteroids. Severe and life-threatening asthma exacerbations are treated in the hospital emergency department where the need for hospitalization in a hospital ward or intensive care unit is assessed. Exacerbations of asthma are an indicator of the risk of bad outcomes of the disease, and therefore it is necessary to record them, and to adjust further treatment in order to prevent them in the future.

**Keywords:** asthma; emergency medicine; guideline; therapeutics

<sup>1</sup> Klinički bolnički centar Osijek, Objedinjeni hitni bolnički prijam, Osijek, Hrvatska

<sup>2</sup> Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za pulmologiju i intenzivno liječenje internističkih pacijenata, Osijek, Hrvatska

<sup>3</sup> Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

<sup>4</sup> Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Osijek, Hrvatska

<sup>5</sup> Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb, Hrvatska

<sup>6</sup> Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

<sup>7</sup> Dom zdravlja Osječko-baranjske županije, Osijek, Hrvatska

<sup>8</sup> Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za pulmologiju, Rijeka, Hrvatska

<sup>9</sup> Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija, Rijeka, Hrvatska

**\*Dopisni autor:**

Dragana Bekić, dr. med.

Klinički bolnički centar Osijek, Objedinjeni hitni bolnički prijam

Ulica Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

E-mail: dr.draganabekic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Astma je najčešća kronična bolest djece i mladih ljudi, ali prisutna je u svim dobnim skupinama. U osoba starije životne dobi može biti prisutna kao dugotrajna astma od rane životne dobi ili kao novonastala bolest. Prema izvještaju Globalnog opterećenja bolešću (engl. *Global Burden of disease*) iz 2019. godine, u svijetu od astme boluje oko 262 milijuna ljudi, a svake godine od astme umire 461 000 ljudi<sup>1</sup>. Prema podacima iz projekta Statistič-

Poseban oblik liječenja je tzv. terapija održavanja i brzog olakšavanja simptoma (engl. *maintenance and reliever therapy*; MART) koja označava uporabu jednog lijeka za kontrolu astme i olakšavanje tegoba astme. MART je moguć isključivo uporabom ICS-a u kombinaciji s FABA-om. MART liječenje omogućuje formoterol koji ima karakteristike i dugodjelujućeg i brzodjelujućeg bronhodilatatora.

kog društva Europske unije (engl. *EUROSTAT Morbidity statistics*), godišnja stopa incidencije astme u Republici Hrvatskoj iznosi troje na 1000 stanovnika, a prevalencija je oko 5 % ili 200 000 osoba<sup>2</sup>. Zahvaljujući vrlo učinkovitim protuupalnim lijekovima – inhalacijskim kortikosteroidima (engl. *inhaled corticosteroids*; ICS), smrtnost od astme drastično je smanjena u posljednja tri desetljeća, ali i dalje se u cijelom svijetu događaju smrtni slučajevi koji su mogli biti spriječeni<sup>3</sup>. U Hrvatskoj su zdravstvena zaštita i lijekovi za astmu široko dostupni tako da je, za razliku od nekih drugih zemalja, smrtnost zbog astme vrlo mala i iznosila je 2018. 0,24, a od 2019. prikazuje se zajedno s drugim opstruktivnim bolestima dišnih puteva<sup>4</sup>.

Internacionalne smjernice Globalne inicijative za astmu (engl. *Global Initiative for Asthma*; GINA) za prevenciju, dijagnostiku i liječenje astme često nisu u skladu s nacionalnim prilikama i propisima u pojedinim zemljama<sup>5</sup>, pa mnoge zemlje imaju svoje nacionalne smjernice. Hrvatsko pulmološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatsko torakalno društvo objavilo je 2023. godine smjernice koje su u skladu s nacionalnim prilikama i propisima, a imaju naglasak na uporabljivost u svakodnevnoj praksi za sve liječnike koji se bave astmom,

osobito pulmologe, liječnike obiteljske medicine i interniste<sup>6</sup>.

U djelatnosti hitne medicine zbrinjavaju se bolesnici s teškim akutnim pogoršanjima astme, odnosno teškim i po život ugrožavajućim egzacerbacijama koje zahtijevaju trenutačno zbrinjavanje. Stoga je Hrvatsko društvo za hitnu medicinu uz potporu Hrvatskog pulmološkog društva i Hrvatskog torakalnog društva napravilo prve hrvatske smjernice za pravodobno prepoznavanje i zbrinjavanja teških i po život ugrožavajućih egzacerbacija astme u okviru službe hitne medicine. Uz mjere zbrinjavanja akutnog pogoršanja u službama hitne medicine, u ovim smjernicama želi se istaknuti važnost redovitog protuupalnog liječenja radi održavanja kontrole astme i sprječavanja egzacerbacija te važnost podučavanja bolesnika i njihovo aktivno sudjelovanje u ranom prepoznavanju gubitka kontrole i samozbrinjavanju pomoću Osobnog plana liječenja astme (OPLA). Također, bolesnicima zbrinutim u hitnoj službi zbog akutnog pogoršanja, prilikom otpusta od osobite je važnosti napisati odgovarajuće preporuke u pogledu daljnjeg liječenja, kao i javljanja obiteljskom liječniku i pulmologu<sup>5</sup>.

Za izradu ovih smjernica kao temeljni dokumenti poslužile su Smjernice za liječenje astme Hrvatskog pulmološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog torakalnog društva 2023. i smjernice GINA 2024., a korištena je i druga povezana stručna i znanstvena literatura. Za pretraživanje znanstvene literature poslužio je PubMed i Hrčak. Izrada ovih smjernica nije bila financijski potpomognuta.

## DEFINICIJA, DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE ASTME

Definicija astme (GINA 2024.): „**Astma je heterogena bolest, obično je obilježena kroničnom upalom dišnih puteva. Karakteriziraju je simptomi poput piskanja, zaduhe, kašlja i pritiska u prsima koji se mijenjaju u intenzitetu tijekom vremena i udruženi su s promjenjivim ograničenjem ekspiratornog protoka zraka u dišnim putevima**“<sup>44</sup>.

Definicija astme mijenjala se tijekom godina, isprva se poistovjećivala s bronhospazmom, a razvojem novih spoznaja, definicija obuhvaća ključne sastavnice bolesti, od kliničkih simptoma, kronič-

ne upale dišnih puteva i varijabilnosti simptoma do plućne funkcije. Glavna je karakteristika astme hiperreaktivnost bronha, što označava pojačan odgovor dišnih puteva na različite podražaje kao što su alergeni, virusna infekcija, hladan zrak, fizički napor te brojni inhalacijski iritansi uključujući i zagađeni zrak. Ako se upala odgovarajuće ne liječi protuupalnim lijekovima, ograničenje protoka zraka vremenom može postati trajno, zbog čega je ponekad astmu teško razlikovati od kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB)<sup>5,6</sup>.

Ako se na temelju kliničke slike i fizikalnog pregleda posumnja na postojanje astme, potrebno ju je dijagnosticirati potvrdom varijabilne, reverzibilne opstrukcije dišnih puteva. Zlatni je standard u dijagnostici spirometrijski pozitivan bronhodilatacijski test. Pozitivnim bronhodilatacijskim testom smatra se promjena veća od 10 % predviđene vrijednosti forsiranog volumena izdisaja u prvoj sekundi (engl. *forced expiratory volume*; FEV<sub>1</sub>) ili forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *forced vital capacity*; FVC)<sup>7</sup>. Negativan bronhodilatacijski test ne isključuje dijagnozu astme. Alternativno se dijagnoza astme može potvrditi dokazom varijabilnosti dišnih puteva (> 20 % ili poboljšanjem nakon primjene bronhodilatatora > 15 %, dobivene mjerenjem vršnog ekspiratornog protoka (engl. *peak expiratory flow*; PEF) tijekom najmanje dva tjedna) i/ili pozitivnim bronhoprovokacijskim testom, najčešće nespecifičnim metakolinom (pad vrijednosti FEV<sub>1</sub> nakon provokacije za više od 20 % u odnosu na početnu vrijednost). U sklopu obrade bolesnika s astmom rade se druge pretrage u svrhu isključenja drugih bolesti ili u svrhu fenotipizacije astme (radiološka snimka pluća, laboratorijski nalazi, alergološka obrada, test izdisaja dušikovog oksida (FeNO test), plućna difuzija i drugo)<sup>5,6,8</sup>.

Cilj liječenja astme je postići kontrolu bolesti najmanjom mogućom dozom protuupalnog lijeka. Pri tome se razlikuje cilj postizanja dobre kontrole simptoma i cilj sprječavanja loših ishoda bolesti. Uz farmakološko liječenje astme važne su brojne nefarmakološke mjere koje se provode kako bi se uklonili mogući okidači za astmu (pušenje, izlaganje alergenima i drugim iritansima u svakodnevnom životu i u radnom okruženju, uporaba nesteroidnih antireumatika u aspirinskoj astmi i drugo). Jednako tako u bolesnika s astmom od velike je važnosti zbrinjavanje pridruženih bo-

lesti i stanja koje mogu otežati kontrolu astme (gastroezofagealna refluksna bolest, debljina, nosna polipoza, disfunkcionalno disanje i drugo)<sup>5,6</sup>.

## FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ASTME

Lijekovi koji se koriste u liječenju astme dijele se u četiri skupine<sup>6</sup>.

### 1. Lijekovi za kontrolu astme (temeljni protuupalni lijekovi)

Zlatni standard u liječenju astme protuupalni su lijekovi – ICS. Liječenjem upale u dišnim putevima ICS lijekovima kontroliraju se simptomi i smanjuju se loši ishodi kao što su egzacerbacije i pogoršanje plućne funkcije<sup>5,6</sup>. Ovisno o težini bolesti, ICS u astmi mogu biti jedina terapija ili mogu biti u kombinaciji s bronhodilatatorom, obično dugodjelujućim β-2 agonistima (engl. *long acting β-2 agonist*; LABA) (ICS/LABA) ili brzdjelujućim β-2 agonistima (engl. *fast acting β-2 agonist*; FABA) (ICS/FABA). Poseban oblik liječenja je tzv. terapija održavanja i brzog olakšavanja simptoma (engl. *maintenance and reliever therapy*; MART) koja označava uporabu jednog lijeka za kontrolu astme i olakšavanje tegoba astme. MART je moguć isključivo uporabom ICS-a u kombinaciji s FABA-om. MART liječenje omogućuje formoterol koji ima karakteristike i dugodjelujućeg i brzdjelujućeg bronhodilatatora, a jedini je predstavnik skupine FABA-e. U novije vrijeme u bolesnika s teškom i vrlo teškom astmom moguća je primjena trojne terapije, kombinacija ICS-a s dvama bronhodilatatorima u istom inhaleru, tj. s LABA-om i dugodjelujućim antagonistom muskarinskih receptora (engl. *long acting muscarinic antagonists*; LAMA) (ICS/LABA/LAMA). Temeljno protuupalno liječenje potrebno je prilagođavati kako bi se primjena olakšivača smanjila na najmanju moguću mjeru uz što nižu dozu protuupalnog lijeka. Glavne nuspojave liječenja ICS lijekovima lokalne su i ograničene na mjesto primjene, najčešće gljivične infekcije usne šupljine i disfonija. Zbog opisanih nuspojava preporučuje se ispiranje usne šupljine vodom nakon svake inhalacije ICS-a. Lijekovi ICS u pravilu ne izazivaju nuspojave karakteristične za dugotrajno liječenje oralnim kortikosteroidima (engl. *oral corticosteroids*; OCS), a sustavni su učinci u najvećeg broja bolesnika zanemarivi<sup>8</sup>.

## 2. Lijekovi za brzo olakšavanje tegoba („olakšivač“, engl. *reliever*)

Lijekovi za brzo olakšavanje tegoba brzdjelujući su bronhodilatatori koji vrlo brzo olakšavaju tegobe disanja. Lijekovi za brzo olakšavanje tegoba iz skupine su kratkodjelujućih  $\beta_2$  agonista (engl. *short acting  $\beta_2$ -agonist*; SABA) čiji je najpoznatiji predstavnik salbutamol i kratkodjelujućih antagonista muskarinskih receptora (engl. *short acting muscarinic antagonist*; SAMA) čiji je najpoznatiji predstavnik ipratropij, te FABA čiji je jedini predstavnik formoterol. Povećana potreba za uzimanjem olakšivača ukazuje na lošu kontrolu astme i povećan rizik od egzacerbacija i loših ishoda bolesti<sup>5, 6</sup>. Tim se lijekovima u liječenju astme nikada ne smije koristiti bez temeljne protuupalne terapije jer je dokazano da dovode do povećanog morbiditeta i mortaliteta<sup>5</sup>. Danas se u smjernicama GINA preporučuje oblik simptomatskog liječenja lijekovima ICS/FABA (MART liječenje) jer uz svaki udah olakšivača bolesnik dobiva dodatnu dozu protuupalnog lijeka. Kako nije uvijek moguće, a ni opravdano, propisati taj način liječenja

svima, kod ostalih bolesnika preporučuje se uz svaki simptomatski udah olakšivača uzeti dodatnu dozu čistog protuupalnog lijeka (ICS) koji bolesnik ima propisan kao temeljni lijek.

Inhalacijski olakšivači za simptome astme mnogo rjeđe uzrokuju nuspojave  $\beta_2$ -agonista kao što su mišićni tremor, tahikardije i palpitacije te hipokalijemija, kao i nuspojave antikolinergika kao što su suhoća usta, retencija urina i pogoršanje glaukoma<sup>8</sup>.

## 3. Dodatni lijekovi koji se dodaju uz postojeću temeljnu terapiju

Antagonisti leukotrijenskih receptora (engl. *leukotriene receptor antagonist*; LTRA) protuupalni su lijekovi koji su se pokazali učinkoviti u liječenju astmatičara s pridruženim alergijskim rinitisom, astmom u naporu i aspirinskom astmom. Ne preporučuju se kao jedina terapija jer su manje učinkoviti od ICS-a, već kao dodatni lijekovi uz temeljno protuupalno liječenje ICS-om<sup>5</sup>.

Bolesnicima koji u 4. i 5. koraku liječenja (Tablica 1) nisu dobro kontrolirani preporučuje se LAMA.

**Tablica 1.** Primjena lijekova za liječenje astme prema stupnjevima intenziteta liječenja (Preuzeto iz Smjernica za liječenje astme Hrvatskog pulmološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog torakalnog društva uz dopuštenje autora)<sup>6</sup>

	Korak 1 (početna th)	Korak 2	Korak 3	Korak 4	Korak 5
<b>Temeljna terapija</b> (Ravnopravne opcije, izbor prema osobinama bolesnika)				ICS srednje doze / FABA +tiotropij	ICS visoke doze / LABA + tiotropij
		ICS niske doze / FABA (MART)	ICS srednje doze / FABA (MART)	ICS srednje doze / LABA +tiotropij	ICS visoke doze / FABA + tiotropij
		ICS niske doze / LABA	ICS srednje doze / LABA	ICS/LABA/LAMA	ICS/LABA/LAMA
	ICS niske doze	ICS srednje doze	ICS visoke doze	ICS/FABA/LAMA	ICS/FABA/LAMA
<b>Dodatna terapija</b>	± LTRA	± LTRA	± LTRA	± LTRA ± teofilin	<b>± BILOŠKA TERAPIJA</b> ± LTRA ± teofilin ± azitromicin ± OCS
<b>Olakšivač</b>	SABA (± ICS)	SABA (± ICS) FABA/ICS (MART)	SABA (± ICS) FABA/ICS (MART)	SABA (± ICS) SAMA/SABA FABA/ICS (MART)	SABA (± ICS) SABA/SAMA FABA/ICS (MART)

Polja svjetlije boje u domeni su obiteljske medicine (LOM), bolesnike koji trebaju liječenje iz koraka 4 i 5 preporučujemo uputiti specijalistu.

ICS = inhalacijski kortikosteroidi (engl. *inhalation corticosteroids*); OCS = oralni kortikosteroidi (engl. *oral corticosteroids*); LABA = dugodjelujući  $\beta_2$  agonisti (engl. *long acting  $\beta_2$  agonist*); FABA = brzdjelujući  $\beta_2$  agonisti (engl. *fast acting  $\beta_2$  agonist*); SABA = kratkodjelujući  $\beta_2$  agonisti (engl. *short acting  $\beta_2$ -agonist*); LAMA = dugodjelujući antagonisti muskarinskih receptora (engl. *long acting muscarinic antagonists*); SAMA = kratkodjelujući antagonisti muskarinskih receptora (engl. *short acting muscarinic antagonist*); LTRA = antagonisti leukotrijenskih receptora (engl. *leukotriene receptor antagonist*); MART = terapija održavanja i brzog olakšavanja simptoma (engl. *maintenance and reliever therapy*); LOM = liječnik obiteljske medicine; OHBP = objedinjeni hitni bolnički prijam



Lijek izbora za te bolesnike je tiotropij u obliku inhalacijskog uređaja koji izbacuje oblačić maglice (engl. *soft mist inhaler*; SMI) koji se dodaje uz osnovni ICS lijek te odnedavno glikopironij u trojnoj kombinaciji (ICS/LABA/LAMA) u jednom inhaleru (razina dokaza A).

Teofilin je bronhodilatator koji se u niskim dozama iznimno može dodati u odabраних bolesnika uz temeljnu terapiju ICS-om. Nuspojave kao mučnina i povraćanje te rjeđe palpitacije i tahiaritmije javljaju se pri višim koncentracijama lijeka u krvi<sup>8</sup>.

#### 4. Dodatna terapija za tešku astmu uz preporuku specijalista

U bolesnika s teškom nekontroliranom astmom refraktornom na liječenje najbolji je izbor liječenja biološka terapija (anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4/IL-13, anti-TSLP). U bolesnika koji nisu kandidati za biološku terapiju, može se pokušati imunomodulatorno liječenje azitromicinom 250 mg ili 500 mg tri puta tjedno u trajanju od dva do 12 mjeseci, bronhalna termoplastika ili niske doze OCS-a<sup>5,6</sup>. S obzirom na nuspojave OCS-a kao što su osteoporoza, hiperglikemija, Cushingov sindrom, katarakta, psihički poremećaji i nesаница, u bolesnika s teškom astmom preporučuje se uvođenje biološke terapije ili drugih oblika liječenja prije uvođenja OCS-a<sup>5,6</sup>. Oralni kortikosteroidi kao dugotrajna terapija opravdani su samo ako ne postoji drugi način liječenja. Navedeni načini liječenja uvode se nakon detaljne evaluacije i fenotipizacije astme, isključivo uz preporuku specijalista pulmologa, odnosno multidisciplinarnih timova (MTD) za tešku astmu.

### POSTUPNI PRISTUP LIJEČENJU ASTME PREMA KORACIMA

Liječenje astme provodi se u ciklusima procjene kontrole astme i prilagodbe liječenja, postupno u pet koraka koji odražavaju stupnjeve težine astme kao što je prikazano u tablici 1. Inhalacijska primjena lijekova osobitost je opstruktivnih plućnih bolesti i povezana je s brojnim problemima nesuradljivosti bolesnika koji su detaljnije opisani u Hrvatskim smjernicama za liječenje astme<sup>6</sup>.

Procjena težine astme provodi se retrogradno, na temelju intenziteta protuupalnog liječenja ICS-a potrebnog za postizanje potpune kontrole simptoma bolesti<sup>5,6</sup>. Niske, srednje i visoke doze različitih ICS-a prikazane su u tablici 2. Liječenje astme dinamičan je proces. Ako kontrola astme primjenom ICS-a nije postignuta, intenzitet liječenja treba povećati, odnosno prelazi se u viši korak liječenja. Ukoliko je postignuta potpuna kontrola simptoma tijekom više mjeseci, preporučuje se smanjivanje intenziteta liječenja, odnosno prelazak u niži korak liječenja s ciljem da se održavanje kontrole bolesti postigne uz najmanju moguću dozu protuupalnog lijeka. Smatra se da je astma dobro kontrolirana ako bolesnik nema dnevne i noćne simptome, ima normalnu toleranciju tjelesnog napora te nema potrebu za simptomatskom upotrebom olakšivača. Ako se potpuna kontrola bolesti postigne u 1. ili 2. koraku liječenja, riječ je o blagoj astmi, u 3. ili 4. koraku o umjerenoj astmi, a u 4. ili 5. koraku teškoj astmi<sup>5,6</sup>.

Analiza smrtnih slučajeva bolesnika umrlih od astme, pokazala je da u većini slučajeva astma nije dobro liječena, odnosno da bolesnici ICS nisu uzimali uopće ili su ih uzimali neredovito i/ili u pre-

**Tablica 2.** Definicija niskih, srednjih i visokih doza pojedinih inhalacijskih kortikosteroida (Preuzeto iz Smjernica za liječenje astme Hrvatskog pulmološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog torakalnog društva uz dopuštenje autora)<sup>6</sup>

Inhalacijski kortikosteroid	Formulacija	Niske doze (µg)	Srednje doze (µg)	Visoke doze (µg)
Beklometazon-dipropionat	Standard	200 – 500	500 – 1000	> 1000
Beklometazon-dipropionat	Fine čestice	100 – 200	200 – 400	> 400
Budezonid	Standard	200 – 400	400 – 800	> 800
Ciklezonid	Fine čestice	80 – 160	160 – 320	> 320
Flutikazon-furoat	Standard	100	-	200
Flutikazon-propionat	Standard	100 – 250	250 – 500	> 500
Mometazon-furoat	Standard	200	400	> 400

niskim dozama<sup>9</sup>. Jedan od najvažnijih razloga loše procjene težine bolesti i nedostatnog liječenja u svakodnevnoj praksi jest pogrešna procjena kontrole simptoma astme. Kontrola astme odnosi se na razinu do koje se simptomi i znakovi bolesti mogu ukloniti ili ublažiti, a težina astme odražava upalne procese koje treba liječiti. Koncept težine i kontrole astme uključuje mogućnost razlikovanja bolesnika koji su liječeni nedostatno i nepri-mjereno, neovisno o intenzitetu liječenja, od onih koji imaju bolest refraktornu na liječenje<sup>5, 6, 10</sup>.

Ultrazvuk pleure i pluća ima značajno mjesto u dijagnostici akutnog pogoršanja astme. Uz krevet bolesnika može se dijagnosticirati pneumotoraks, srčano popuštanje, pleuralne efuzije i plućni infiltrati. Pritom treba imati u vidu da u bolesnika s akutnim pogoršanjem astme hiperinflacija pluća može dati lažno pozitivne ultrazvučne nalaze pneumotoraksa.

Dobra kontrola astme znači da bolesnik nema tegoba i nema potrebu za uzimanjem olakšivača, ali simptome astme treba procjenjivati precizno pomoću upitnika za kontrolu astme (engl. *Asthma Control Test*; ACT). U slučaju izostanka kontrole astme, prije povećanja intenziteta protuupalnog liječenja potrebno je provjeriti redovitost uzimanja protuupalnog lijeka, inhalacijsku tehniku, izloženost mogućim okidačima za astmu i stanje pridruženih bolesti jer su to najčešći razlozi loše kontrole, a bolesnike prema procjeni treba iznova poučavati<sup>5, 6</sup>.

**Nekontrolirana astma** širok je pojam. Najčešće je posljedica loše adherencije i/ili loše inhalacijske tehnike. Pojam nekontrolirane astme obuhvaća i tzv. **teško lječivu astmu** (engl. *difficult to treat*) koja je posljedica izloženosti brojnim promjenjivim čimbenicima kao što su okidači za astmu poput pušenja ili nezbrinutih pridruženih bolesti, koji otežavaju kontrolu astme, kao i tzv. **tešku astmu** koja je doista refraktorna na standardno liječenje<sup>6, 7</sup>. Među bolesnicima koji se liječe u 4. i 5. koraku (teška i vrlo teška astma), 24 % njih nema kontroliranu bolest, ali samo 3,7 % bolesnika ima doista tešku astmu refraktornu na liječenje<sup>5</sup>. Najvažnije karakteristike teške astme, ali i teško lječive astme jesu učestalije egzacerbacije,

koje je potrebno pažljivo bilježiti. Ovi bolesnici obvezno trebaju biti liječeni kod pulmologa, a često je za njihovu točnu procjenu i daljnje liječenje potrebna evaluacija u specijaliziranim centrima s multidisciplinarnim timovima za tešku astmu<sup>5, 6</sup>.

## EGZACERBACIJA ILI AKUTNO POGORŠANJE ASTME

Egzacerbacije astme akutna su pogoršanja simptoma astme i plućne funkcije koje mogu varirati od blagog poremećaja do životno ugrožavajućeg stanja<sup>6</sup>. U rijetkim slučajevima egzacerbacije mogu biti prvi znak bolesti<sup>5</sup>. Simptomi koje bolesnici s akutnim pogoršanjem astme osjećaju, jesu pogoršanje zaduhe, pritisak u prsima, učestaliji i jači kašalj, nemogućnost spavanja ili noćna buđenja, nepodnošljivost tjelesnog napora te uzimaju olakšivač (SABA ili ICS/FABA) tri puta češće u 24 sata u odnosu na uobičajeno<sup>5, 6</sup>. Rizik od egzacerbacija povećan je u slučajevima povećane uporabe SABA-e bez odgovarajućeg protuupalnog liječenja ICS-om, što je zapaženije u žena, psihijatrijskih bolesnika i nekih etničkih skupina<sup>6, 11</sup>. Najčešći razlog za akutna pogoršanja astme nepridržavanje je preporučenog liječenja i neodgovarajuće protuupalno liječenje. Virusne infekcije okidač su za egzacerbacije u 40 – 80 % slučajeva, a slijede nekontrolirano izlaganje alergenima, profesionalnim iritansima, onečišćenjima zraka i hladnoći te tjelesni napor, emotivni stres, lijekovi (aspirin i drugi nesteroidni antireumatici), trudnoća i promjene u menstrualnom ciklusu<sup>5, 6, 8</sup>.

### Anamneza i fizikalni pregled bolesnika s akutnim pogoršanjem astme

Prvi kontakt s bolesnikom koji ima egzacerbaciju astme presudno je važan. Pravovremenim prepoznavanjem životno ugrožavajućih napadaja astme mogu se prevenirati loši ishodi uključujući i smrtni. Bitno je imati na umu da i bolesnici s blagom astmom mogu imati teške i životno ugrožavajuće egzacerbacije, da pojedini bolesnici loše prepoznaju simptome pogoršanja te da astma prije egzacerbacija možda nije bila dijagnosticirana. Stoga je dobro uzeta anamneza osobito važna u pravilnoj procjeni bolesnika, kao i početnom zbrinjavanju akutnog pogoršanja<sup>6, 11</sup>. U anamnezi moraju biti navedeni simptomi pogoršanja, vrijeme

**Tablica 3.** Čimbenici koji povećavaju rizik od smrti povezane s astmom (modificirano prema referenciji 5)

• Epizoda zamalo smrtna egzacerbacije astme koja je zahtijevala intubaciju i mehaničku ventilaciju
• Bolničko liječenje ili posjeta hitnom prijemu u proteklih godinu dana
• Trenutna ili nedavna upotreba oralnih kortikosteroida
• Bez upotrebe inhalacijskih kortikosteroida
• Prekomjerna upotreba olakšivača (više od jednog pakiranja kratkodjelujućeg $\beta$ -2 agonista mjesečno)
• Loše pridržavanje terapije
• Psihijatrijsko liječenje
• Alergija na hranu
• Komorbiditeti: upala pluća, šećerna bolest i aritmije (povezani su s većim rizikom smrtnog ishoda tijekom bolničkog liječenja zbog astme)

**Tablica 4.** Diferencijalna dijagnoza egzacerbacije astme (modificirano prema referenciji 12)

Diferencijalna dijagnoza akutnog pogoršanja astme
Akutno srčano popuštanje lijevog srca (intersticijski plućni edem)
Opstrukcija gornjeg dišnog puta
Plućna embolija
Aspiracija hrane, tekućine ili stranih tijela
Tumori / poremećaji koji izazivaju opstrukciju bronha
Intersticijska plućna bolest
Bolest glasnica

početka i pretpostavljeni uzrok pogoršanja (ili prethodeći događaj) te poznate pridružene bolesti i njihovo liječenje. Potrebno je precizno navesti temeljne lijekove koje je bolesnik uzimao za astmu (redovitost uzimanja i moguće promjene u liječenju) te lijekove koje je uzimao od trenutka pogoršanja (doze i način primjene lijekova). Treba navesti sve kriterije prema kojima se procjenjuje težina pogoršanja, kao i znakove anafilaksije te obratiti pozornost na postojanje rizičnih čimbenika koji se povezuju sa smrtnošću bolesnika s astmom (Tablica 3)<sup>5</sup>.

Bolesnike koji dolaze zbog akutnog pogoršanja astme, potrebno je točno procijeniti i brzo zbrinuti. Upotrebljava se tzv. ABCDE procjena životne ugroženosti bolesnika (engl. *airway-breathing-circulation-disability-exposure*). Utvrđuje se težina akutnog pogoršanja i diferencijalna dijagnoza, a bolesnik se istovremeno zbrinjava<sup>12</sup>. Ocjenjuje se razina stanja svijesti, frekvencija disanja, srčana frekvencija, visina krvnog tlaka i tjelesna temperatura. Pri procjeni zaduhe utvrđuje se stanje govora i sposobnost izgovaranja rečenice u jednom dahu, korištenje pomoćne respiracijske muskulature, simetrija i pomičnost prsnog koša, boja

kože. Osobito je važan auskultacijski nalaz na plućima (oslabljen šum disanja, produljen ekspirij, bronhalni šumovi, stridor, kreptacije). Odsutnost auskultacijskih fenomena zaslužuje posebnu pozornost jer neiskusne liječnike može zavarati, a „tiha pluća“ ukazuju na teško kompromitirano strujanje zraka kroz spastične dišne putove i znak je životno ugrožavajuće astme. Fizikalnim pregledom treba aktivno tražiti znakove mogućih komplikacija poput anafilaksije, pneumonije, pneumotoraksa, pneumomediastinuma i slično. U diferencijalnoj dijagnozi akutnog pogoršanja astme potrebno je razmotriti bolesti prikazane u tablici 4<sup>5, 6, 11, 12</sup>.

#### Mjerenja i dijagnostički pokazatelji u procjeni egzacerbacije astme

- Vitalni pokazatelji: razina stanja svijesti, frekvencija disanja, srčana frekvencija, krvni tlak, tjelesna temperatura.
- Pulsna oksimetrija ( $SpO_2$ ): mjeri se saturacija krvi kisikom uz pomoć pulsnog oksimetra. U akutno pogoršanih bolesnika s astmom saturacija se mora stalno pratiti. Saturaciju treba izmjeriti prije započinjanja, tijekom te pet mi-



nuta nakon prekida terapije kisikom. Ciljna vrijednost saturacije tijekom oksigenoterapije treba biti 93 – 95 %. Praćenje saturacije pulsnim oksimetrom ima nedostatke jer ne pokazuje podatke o ugljikovom dioksidu, a vrijednosti ispod 90 % neprecizne su u anemičnih ili hemodinamski nestabilnih bolesnika, methemoglobinemiji i intoksikaciji karboksihemoglobinom te kod lakom obojenih noktiju<sup>6,13</sup>.

- Pogoršanje plućne funkcije procjenjuje se na temelju vrijednosti FEV<sub>1</sub> ili PEF-a. Vršni ekspiracijski protok moguće je mjeriti u kućnim uvjetima i u hitnoj službi pomoću mjerača vršnog ekspiracijskog protoka. Dobivena PEF vrijednost procjenjuje se u odnosu na osobnu najbolju vrijednost u bolesnika koji imaju plan liječenja OPLA ili predviđenu vrijednost prema dobi, spolu i visini za bolesnike koji nemaju plan liječenja. U hitnoj službi poželjno je služiti se bolesnikovim ili sličnim mjeračem PEF-a. Na osnovi izmjenog PEF-a u hitnoj službi procjenjuje se stanje plućne funkcije prije liječenja i odgovor na liječenje te donose odluke o mjerama zbrinjavanja, otpusta ili bolničkog liječenja<sup>6,8,11</sup>. Detalji o pravilnom postupku mjerenja PEF-a i procjenama na temelju izmjenog PEF-a mogu se vidjeti u Smjernicama za liječenja astme Hrvatskog pulmološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog torakalnog društva<sup>6</sup>.
- Plinska analiza arterijske krvi radi se prema kliničkoj procjeni, a obavezno ukoliko je PEF < 50 % od najbolje osobne vrijednosti i/ili je saturacija kisikom izmjerena pulsnim oksimetrom manja od 92 % (s primjenom kisika ili bez nje), kao i u bolesnika koji ne odgovaraju

na liječenje. Kada je PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg (8 kPa) i /ili PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg (6 kPa), mogu se očekivati komplikacije i potreba za mehaničkom ventilacijom (MV)<sup>11,12</sup>.

- Radiografija srca i pluća radi se zbog isključenja drugih bolesti i sumnje na komplikacije u tijeku pogoršanja astme (pneumonija, srčano popuštanje, pneumotoraks, pneumomediastinum)<sup>5,6</sup>.
- Ultrazvuk pleure i pluća može pomoći dijagnostici pneumotoraksa, srčanog popuštanja, pleuralnih efuzija i plućnih infiltrata. Pritom treba imati u vidu da u bolesnika s akutnim pogoršanjem astme hiperinflacija pluća može dati lažno pozitivne ultrazvučne nalaze pneumotoraksa<sup>12</sup>.
- Elektrokardiogram (EKG) u bolesnika s astmom može otkriti opterećenje desnog srca, abnormalne p-valove ili nespecifične promjene ST-T. EKG je koristan u diferencijalnoj dijagnozi srčanih bolesti, a u bolesnika s akutnim pogoršanjem astme i poznatom srčanom bolešću tijekom zbrinjavanja preporučuje se praćenje EKG-a<sup>12</sup>.
- Laboratorijske analize preporučuju se u slučaju potrebe diferencijalne dijagnostike te kod sumnje na infektivni uzrok egzacerbacije astme<sup>5</sup>.

#### Procjena težine akutne egzacerbacije astme

Procjena težine akutne egzacerbacije astme temelji se na kliničkoj slici, vitalnim parametrima i objektivnim mjerenjima. Egzacerbacije ili akutna pogoršanja razvrstavaju se u tri kategorije: blaga do umjerena, teška i životno ugrožavajuća egzacerbacija astme (Tablica 5).

Tablica 5. Procjena težina egzacerbacije astme (modificirano prema referenciji 5)

Blaga do umjerena	Teška	Životno ugrožavajuća
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Može izgovarati cijele rečenice, podnosi ležeći položaj, nije agitiran</li> <li>• Frekvencija disanja &lt; 30, ne služi se pomoćnom respiracijskom muskulaturom</li> <li>• Srčana frekvencija 100-120/min</li> <li>• SpO<sub>2</sub> 90-95 % (bez primjene kisika)</li> <li>• PEF &gt; 50 % najbolje osobne ili predviđene vrijednosti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Govori pojedinačne riječi, sjedi nagnut naprijed, agitiran</li> <li>• Frekvencija disanja &gt; 30, služi se pomoćnom respiracijskom muskulaturom</li> <li>• Srčana frekvencija &gt; 120/min</li> <li>• SpO<sub>2</sub> &lt; 90 % (bez primjene kisika)</li> <li>• PEF &lt; 50 % najbolje ili predviđene vrijednosti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pospan</li> <li>• Konfuzan</li> <li>• Tiha pluća</li> </ul>

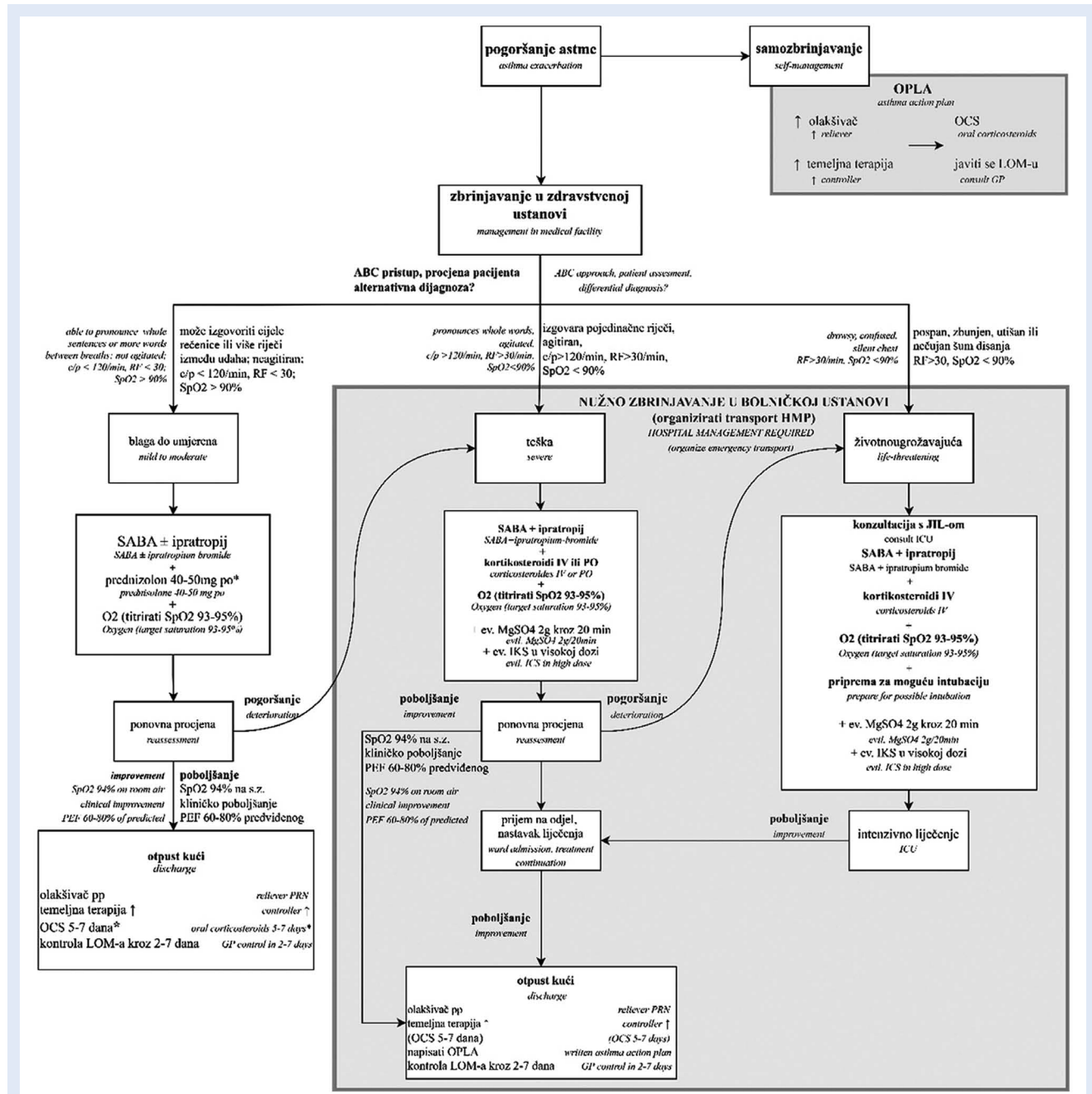
PEF = vršni protok zraka prilikom izdisaja

## LIJEČENJE BOLESNIKA S AKUTNOM EGZACERBACIJOM ASTME

Liječenje akutnih egzacerbacija astme odvija se na dvjema razinama, ambulantno (prehospitalno) i bolnički u objedinjenom hitnom bolničkom prijemu (OHBP). Postupnik zbrinjavanja akutnih pogoršanja ovisno o procijenjenoj težini prikazan je na slici 1.

## Ambulantno zbrinjavanje egzacerbacija astme

Simptomi bolesnika s blagim do umjerenim pogoršanjima astme zbrinjavaju se češćom upotrebom lijekova za brzo olakšavanje tegoba, ali uvijek uz dodatak ICS-a, odnosno povećanja redovite doze temeljnog protuupalnog lijeka tijekom jednog do dva tjedna, a prema potrebi sustavnim kortikosteroidima i oksigenoterapijom<sup>5, 6</sup>.



Slika 1. Shematski sažetak zbrinjavanja astme s primjerom osobnog plana liječenja astme (OPLA) te načelima liječenja u zdravstvenoj ustanovi (Preuzeto iz Smjernica za liječenja astme Hrvatskog pulmološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog torakalnog društva uz dopuštenje autora)<sup>6</sup>

Prema smjernicama za liječenje astme<sup>5,6</sup>, za rano prepoznavanje gubitka kontrole astme i početno liječenje bolesnici bi trebali biti educirani i započeti ga u skladu s planom OPLA već kod kuće. U OPLA-i se razlikuju i bojom obilježavaju blaži do umjereni (žuto područje) i kritični (crveno područje) gubitci kontrole astme. U slučajevima blažeg do umjerenog gubitka kontrole astme, bolesnici s dobro osmišljenim planom OPLA imaju jasne upute za samopomoć, odnosno što činiti i na koji način pojačati protuupalno liječenje. Način intenziviranja protuupalnog liječenja individualan je jer ovisi o temeljnom protuupalnom lijeku koji bolesnik uzima. Liječenje MART moguće je samo u bolesnika koji kao temeljni lijek upotrebljavaju ICS/FABA (formoterol) (Symbicort, Foster, DuoResp, Air BuFo). U slučaju simptoma ovi bolesnici po potrebi dodatno uzimaju ICS/FABA kao olakšivač do najveće dopuštene dnevne doze. Bolesnici koji uzimaju druge kombinacije lijekova, ICS/LABA (LABA koja nije FABA, odnosno formoterol), lijek ne mogu uzimati simptomatski te se u slučaju pogoršanja preporučuje prelazak na isti lijek koji ima višu dozu ICS-a. Kao simptomatski lijek, u tim slučajevima bolesnici uzimaju SABA-u (salbutamol) najviše do osam udaha tijekom 24 sata. Ako nakon intenziviranja liječenja nema poboljšanja ili se pogoršavaju simptomi i/ili PEF (< 60 % osobno najbolje ili predviđene vrijednosti) tijekom dva do tri dana, bolesnici trebaju započeti oralno liječenje prednizolonom u dozi 40 – 50 mg dnevno pet do sedam dana. U tom se razdoblju trebaju javiti svom liječniku obiteljske medicine koji će ih dalje pratiti, a u slučaju nezadovoljavajućeg tijeka i kritičnog pogoršanja trebaju se pravovremeno javiti u hitnu službu.

Za blaga i umjereni akutna pogoršanja astme u izvanbolničkim ustanovama preporučuje se ponavljana upotreba SABA-e (salbutamol) od četiri do deset udaha svakih 20 minuta u prvih sat vremena (razina dokaza A). Nakon prvog sata doza salbutamola varira, ovisno o kontroli simptoma – od četiri do deset udaha svaka tri do četiri sata, do šest do deset udaha svakih sat vremena.

Dozu temeljnog protuupalnog lijeka preporučuje se tijekom jednog do dva tjedna povisiti (npr. četverostruka doza u slučaju kada je ICS jedini temeljni lijek, a u slučaju ICS-a u kombinacijskim

lijekovima prema ranijim uputama). Ako bolesnik ranije nije upotrebljavao temeljni lijek, u liječenju je nužno uvesti ICS kao redovito protuupalno liječenje<sup>5,6</sup>.

Oralnu kortikosteroidnu terapiju, npr. prednizolon 0,5-1 mg/kg/dan do najviše 40 – 50 mg dnevno tijekom pet do sedam dana, valja uključiti sljedećim skupinama bolesnika:

1. onih koji unutar 48 sati nisu povoljno odgovorili na ranije navedeno liječenje
2. onih u kojih se simptomi brzo pogoršavaju ili koji imaju PEF ili FEV<sub>1</sub> < 60 % najbolje osobne ili predviđene vrijednosti
3. onih koji, neovisno o kliničkoj slici i težini pogoršanja, imaju povijest naglih i teških pogoršanja<sup>5,6</sup>.

Primjena kisika preko nosnog katetera ili maske preporučuje se ovisno o stanju. Protok kisika treba optimalno titrirati kako bi vrijednosti zasićenja hemoglobina kisikom u perifernoj arterijskoj krvi bile između 93 i 95 %<sup>5,6</sup>.

Empirijska se primjena antibiotika, osim u slučaju uvjerljivih dokaza bakterijske infekcije (npr. purulentan iskašljaj, vrućica, radiološki nalaz pneumonije) ne preporučuje<sup>5,6</sup>.

Bolesnici kojima se stanje poboljšava, koji su stabilni i koji nemaju više potrebe za simptomatskom primjenom olakšivača te oni koji imaju PEF > 60 – 80 % od najbolje osobne ili predviđene vrijednosti, saturaciju > 94 % bez primjene kisika, mogu se otpustiti kući uz preporuku OCS-a tijekom pet do sedam dana (prema navedenim preporukama), intenziviranja svog temeljnog protuupalnog liječenja i javljanja obiteljskom liječniku u roku od dva do sedam dana, odnosno nastavak samopraćenja i samozbrinjavanja pomoću plana OPLA. Ako se uspješno zbrinuti bolesnici otpuštaju kući, a nemaju plan OPLA, prilikom otpusta treba preporučiti da se tim bolesnicima napravi osobni plan liječenja.

Egzacerbacije astme koje nemaju dobar odgovor na liječenje u roku od jednog sata, smatraju se teškim te bolesnike pod nadzorom liječnika treba prevesti na daljnje zbrinjavanje u hitni prijam bolničke ustanove<sup>5,14</sup>. Zbrinjavanje akutnog pogoršanja nastavlja se tijekom prijevoza inhalacijskom primjenom salbutamola i ipratropija 4-10 udaha svakih 20 minuta u prvih sat vremena, primjenom sustavnih kortikosteroida (i. v. ili p. o.) u dozi

1 mg/kg i/ili oksigenoterapije, ovisno o razvoju kliničke slike.

### **Bolničko zbrinjavanje teških i životno ugrožavajuće egzacerbacije astme**

Bolesnici s teškim i životno ugrožavajućim egzacerbacijama koje nisu liječene ili su neuspješno liječene u izvanbolničkim službama, zbrinjavaju se u bolničkim ustanovama, obično OHBP-u. Bolesnike s egzacerbacijama astme u OHBP-u procjenjuje se po ABCDE principu procjene vitalno ugroženog bolesnika.

Ovisno o kliničkoj slici i liječenju do dolaska u OHBP (vidjeti gore), primjenjuju se inhalacije salbutamola / ipratropij-bromida putem nebulizatora svakih 20 minuta u prvih sat vremena ili se u prvih sat vremena može pokušati i kontinuirana terapija putem nebulizatora.

Oksigenoterapija se primjenjuje putem nosnog katetera ili Venturijeve maske uz pažljivo praćenje i titraciju protoka kisika do ciljane vrijednosti saturacije kisikom 93 – 95 %. Treba imati na umu da nekontrolirana primjena kisika može dovesti do hiperkapnije i metaboličke acidoze s posljedičnom depresijom centra za disanje te da je u tim slučajevima nužno učiniti plinsku analizu arterijske krvi te pratiti respiracijske plinove i acidobazni status.

Primjena sustavnih kortikosteroida dokazano ubrzava oporavak, smanjuje rizik od relapsa i dugoročnu potrebu za olakšivačima. Smatra se da je dovoljna dnevna doza od 50 mg prednizolona *per os*. Parenteralna primjena kortikosteroida rezervirana je za bolesnike s teškim i životno ugrožavajućim egzacerbacijama astme koji zbog zaduže otežano gutaju, povraćaju ili im je potrebna mehanička ventilacija. Metaanalizom je pokazano da je za većinu bolesnika u akutnom napadu astme dovoljan metilprednizolon u dozi manjoj ili jednakoj 80 mg (razina dokaza A)<sup>6</sup>.

Magnezijev sulfat ( $MgSO_4$ ) daje se bolesnicima s teškom i životno ugrožavajućom astmom koji nisu dobro odgovorili na prethodnu terapiju. Primjenjuje se u jednoj dozi od dva grama intravenski tijekom 20 minuta. Doza se ne ponavlja zbog rizika od hipermagnezijemije i nuspojava<sup>5, 6, 13</sup>.

U egzacerbacijama astme koje su povezane s anafilaksijom daje se adrenalin u ponavljajućim

dozama od 0,5 mg intramuskularno do postizanja željenog učinka prema smjernicama za liječenje anafilaksije<sup>15</sup>.

Parenteralni aminofilin ne preporučuje se u akutnim pogoršanjima astme, osim u iznimnim situacijama uz velik oprez. Primjena aminofilina može se razmotriti u astmatskom bronhospazmu u slučaju izostanka terapijskog odgovora na standardnu terapiju, nakon više sati ponavljane primjene inhalacijskih  $\beta_2$ -agonista i/ili kratkodjelujućih antikolinergika, inhalacijske ili parenteralne primjene kortikosteroida te parenteralnog magnezijevog sulfata<sup>6</sup>.

U uspješno zbrinutih bolesnika s egzacerbacijama astme prati se saturacija kisikom i PEF mjeren mjerачem PEF-a. Ako je bolesnik dobro odgovorio na terapiju, razmatra se otpust kući ili prijam na bolnički odjel.

U bolesnika sa životno ugrožavajućim pogoršanjem astme koji nisu uspješno zbrinuti, treba razmotriti potrebu za respiracijskom potporom u vidu neinvazivne (NIV) ili mehaničke (MV) ventilacije i/ili prijama u jedinicu intenzivnog liječenja<sup>5, 6, 11-13</sup>. U tom slučaju bolesnike treba pripremiti za intubaciju i savjetovati se s liječnicima u jedinici intenzivnog liječenja. U slučaju prijetjećeg kardiorespiracijskog aresta, potrebno je učiniti ranu endotrahealnu intubaciju<sup>6</sup>.

### **PROCJENA ZA OTPUST ILI PRIJAM NA BOLNIČKI ODJEL ILI JEDINICU INTENZIVNOG LIJEČENJA**

Bolesnici u kojih se usprkos primijenjenom liječenju u OHBP-u nije postiglo poboljšanje ili je pogoršanje početno procijenjeno kao teška egzacerbacija, radi nastavka liječenja upućuju se na bolnički odjel. Prema algoritmu za procjenu težine i zbrinjavanja akutnih egzacerbacija prikazanom na slici 1, najpouzdaniji je kriterij za bolničko liječenje stanje plućne funkcije procijenjeno na temelju PEF-a izmjenjenog sat vremena nakon primjene terapije:

1. PEF < 25 % od najbolje osobne ili predviđene vrijednosti ili PEF < 40 % nakon intervencija – indikacija je za bolničko liječenje.
2. PEF 40 – 60 % od najbolje osobne ili predviđene vrijednosti – može se planirati otpust bolesnika uz procjenu čimbenika rizika smrtnosti

**Tablica 6.** Čimbenici koji povećavaju vjerojatnost bolničkog liječenja (modificirano prema referenciji 5)

• Ženski spol, starija životna dob, neke etničke skupine
• Uporaba više od 8 potisaka kratkodjelujućeg $\beta$ -2 agonista u protekla 24 sata
• Težina egzacerbacije (reanimacija, urgentno zbrinjavanje, frekvencija disanja > 22/min, $SpO_2 < 95\%$ , finalni PEF < 50 % od predviđenog ili najbolje osobne vrijednosti)
• Povijest teških egzacerbacija (endotrahealna intubacija, prijam u bolnicu)
• Prijašnji nenajavljeni posjeti liječniku obiteljske medicine ili hitnom bolničkom prijemu gdje su uvedeni oralni kortikosteroidi

PEF = vršni protok zraka prilikom izdisaja

povezane s astmom (Tablica 3) i dostupnosti kontrole pulmologa i osobnog liječnika.

3. PEF > 60 % od predviđene ili najbolje osobne vrijednosti sat vremena nakon terapije – indikacija je za siguran otpust iz OHBP-a.

Važno je uzeti u obzir čimbenike koji povećavaju vjerojatnost bolničkog liječenja, a prikazani su u tablici 6. Kada se planira prijam ili otpust bolesnika iz OHBP-a treba uzeti u obzir socijalne okolnosti i uvjete u kojima bolesnik živi, ranije psihijatrijsko liječenje i dostupnost praćenja obiteljskog liječnika.

Bolesnici koji su razvili respiracijski arest, koji su endotrahealno intubirani ili neinvazivno ventilirani, odnosno bolesnici sa životno ugrožavajućom egzacerbacijom astme koji nisu reagirali na liječenje, smještaju se zbog daljnjeg zbrinjavanja u jedinice intenzivnog liječenja.

#### STROJNA VENTILACIJA BOLESNIKA S EGZACERBACIJOM ASTME U OKVIRU HITNE MEDICINSKE SLUŽBE

S obzirom na današnju uspješnost liječenja astme, kao i brži i bolji odgovor bolesnika s egzacerbacijom astme na medikamentoznu terapiju u odnosu na bolesnike s egzacerbacijom KOPB-a, manji je postotak bolesnika koji će trebati strojnu respiracijsku potporu. Sukladno tome, manje je randomiziranih kliničkih studija iz kojih bi proizašle odgovarajuće preporuke o njihovoj primjeni u kliničkoj praksi, osobito u pogledu NIV-a i primjene visokoprotlačnog kisika (engl. *high-flow nasal cannula*; HFNC).

Osnovno patofiziološko obilježje koje uvjetuje način mehaničke ventilacije jest reverzibilna bronhopstrukcija i posljedična dinamična hiperinflacija koja proizlazi iz otežanog ekspirija i posljedičnog zadržavanja zraka u alveolama<sup>16,17</sup>. Zadržavanje

zraka u alveolama uvjetuje porast intraalveolarnog tlaka na kraju ekspirija, tzv. autoPEEP koji dovodi do povećanja mišićnog napora, zamora respiratornih mišića i pogoršanja respiratorne insuficijencije<sup>18</sup>. Ako se mehanička ventilacija ne provodi na odgovarajući način, može pridonijeti pogoršanju dinamičke hiperinflacije i kliničkog stanja bolesnika<sup>19</sup>.

Mehanička ventilacijska potpora u bolesnika s egzacerbacijom astme indicirana je u bolesnika s respiracijskim arestom ili prijetućim respiracijskim arestom.

Na nju treba pomicati i u bolesnika koji zadovoljavaju barem dva od tri navedena uvjeta:

- 1) teška dispneja s kliničkim znacima korištenja pomoćne respiratorne muskulature
- 2) progresivna hiperkapnija i/ili razvoj respiracijske acidoze
- 3) respiratorna frekvencija preko 25 udaha u minuti.

Izbor načina mehaničke ventilacijske potpore ponajprije ovisi o kliničkom stanju bolesnika<sup>20</sup>.

Unatoč sve češćoj i široj primjeni NIV-a u bolesnika s egzacerbacijom astme, nedostatnost velikih kliničkih studija ograničava njezinu jasnu preporuku u svakodnevnom kliničkom radu<sup>21</sup>. Smatra se da NIV može pridonijeti smanjenju disajnog rada te omogućiti bolju isporuku inhalacijskih bronhodilatatora. Strojna respiracijska potpora podrazumijeva primjenu nižih vrijednosti kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putevima (engl. *continuous positive airway pressure*; CPAP), najčešće između 5,0 i 7,5 cm H<sub>2</sub>O, ili češće, primjenu dvorazinske ventilacije pozitivnim tlakom (engl. *bilevel positive airway pressure*; BiPAP), pri čemu se preporučuje početi s vrijednosti od 8 cm H<sub>2</sub>O tijekom inspirija (engl. *inspiratory positive airway pressure*; IPAP) i 3 cm H<sub>2</sub>O tijekom ekspirija



ja (engl. *expiratory positive airway pressure*; EPAP). Tlačnu potporu treba postupno prilagođavati kako bi se postigli zadani ciljevi, a to su respiratorna frekvencija manja od 25 udaha u minuti i disajni volumen od šest do sedam ml/kg idealne tjelesne mase<sup>22</sup>. NIV se može primjenjivati samo u budnih, suradljivih i hemodinamski stabilnih bolesnika<sup>23</sup>. Iako GINA smjernice ne daju preporuke o primjeni NIV-a u tih bolesnika, navodi se da ukoliko se NIV primjeni, bolesnike treba pažljivo nadgledati. Ne preporučuje se primjena sedativa agitiranim bolesnicima kako bi se olakšala primjena NIV-a<sup>5</sup>.

O primjeni HFNC-a u liječenju bolesnika s egzacerbacijom astme nema dostupnih podataka, a time ni sukladnih preporuka te ako se odluči za ovaj oblik liječenja, treba vrlo brižno nadgledati bolesnika<sup>16</sup>.

Endotrahealna intubacija i invazivna mehanička ventilacija metode su izbora u liječenju bolesnika s egzacerbacijom astme s respiratornim arestom ili prijetećim respiratornim arestom (izražena iscrpljenost, tiha pluća, progresivna hiperkapnija i/ili respiracijska acidoza, poremećaj stanja svijesti), a primjenjuje se i za bolesnike u kojih primjena NIV-a nije bila uspješna<sup>24</sup>. Zbog bronhodilatatorskog učinka pri endotrahealnoj intubaciji preporučuje se primjena ketamina u dozi od 1 do 2 mg/kg – djelovanje počinje za jednu minutu, a učinak traje 10 do 20 minuta. Prolazno može dovesti do tahikardije, hipertenzije i povišenja intrakranijskog tlaka<sup>25</sup>. Hipotenzija je česta pojava u postintubacijskom razdoblju, a najčešće je posljedica primjene sedativa (osobito ako se ne primjenjuje ketamin), neuromišićnih relaksansa te hipovolemije, ali se mora misliti i na mogućnost nastanka tenzijskog pneumotoraksa. Također, hipotenzija može biti posljedica pogoršanja dinamičke hiperinflacije, osobito ako je prisutna hiperpnėja<sup>26</sup>. Početne postavke mehaničke ventilacije usmjerene su na izbjegavanje nastanka hiperinflacije, ali uz dostatnost održavanja izmjene plinova. Na temelju toga preporučuje se minimalizirati minutnu ventilaciju ograničenjem dišnog volumena na 6 do 8 ml/kg idealne tjelesne mase i produljenjem ekspirija, što se postiže smanjenjem respiratorne frekvencije na 12 – 14 / min i povećanjem inspiracijskog protoka na 60 – 80 L/min, čime se ubr-

zava vrijeme inspirija. Pozitivan tlak na kraju ekspirija (engl. *positive end expiratory pressure*; PEEP) ne bi trebao biti veći od 5 cm H<sub>2</sub>O ili 80 % intrinzičnog PEEP-a. Vrijednost udjela kisika u udahnutom zraku (engl. *fraction of inspired oxygen*; FiO<sub>2</sub>, %) treba prilagoditi održavanju vrijednosti SpO<sub>2</sub> 92 – 94 %. Opisani zadani ciljevi lakše se postižu primjenom volumno kontroliranih modaliteta mehaničke ventilacije jer osiguravaju ujednačen inspiratorni protok. Primjena tih načela ventilacije može dovesti do snižavanja vrijednosti pH, a permisivna hiperkapnija (pH > 7,20) dopuštena je ako nema drugih kontraindikacija, npr. povišenog intrakranijskog tlaka<sup>16,22</sup>.

Za optimizaciju mehaničke ventilacije često je neophodna sedacija. Benzodiazepini se trebaju izbjegavati, a u obzir dolazi primjena propofola, ketamina i inhalacijskih anestetika kao što je sevofluran (putem posebnih uređaja koji se integrišu u respiracijski krug i vaporiziraju – AnaConDa®) poštujući njihove kontraindikacije i nuspojave<sup>16</sup>. U slučaju potrebe za dodatnom primjenom neuromišićne relaksacije preporučuje se cisatracurij zbog minimalnog učinka na hemodinamiku, inertnosti prema oslobađanju histamina i metaboličkom profilu (ne ovisi o funkciji jetre i bubrega)<sup>27</sup>. Iako primjena smjese helija i kisika u studijama nije pokazala jasne povoljne učinke u odnosu na standardno liječenje, zbog fizikalnih svojstva helija koji osigurava laminarni protok, smjesa može imati pozitivan učinak u pogledu optimizacije raspodjele bronhodilatatora u bronhima te se može primijeniti u bolesnika koji ne reagiraju na standardno liječenje<sup>4</sup>. Primjena inhalacijskih bronhodilatatora moguća je i tijekom mehaničke ventilacije preko nebulizatora spojenih na inspiratorni dio ventilacijskog kruga, pri čemu se obično daju nešto veće doze zbog otežane i neodgovarajuće isporuke lijeka<sup>22</sup>.

#### OTPUST I PRAĆENJE BOLESNIKA

Bolesnici u kojih je prema postupniku uspješno zbrinuto akutno pogoršanje astme i postignuto kliničko poboljšanje uključujući ciljne vrijednosti saturacije kisikom i PEF-a, otpuštaju se na kućno liječenje uz jasne preporuke o nastavku liječenja i brzom javljanju obiteljskom liječniku. Preporuke prilikom otpusta iz hitnog prijama za te su bole-

snike od osobite važnosti za daljnji tijek i ishod njihove bolesti<sup>5,6</sup>.

Prilikom otpusta bolesnicima je važno naglasiti potrebu redovitog i pravilnog uzimanja protuupalnog inhalacijskog lijeka te mjerenja PEF-a u kućnim uvjetima, odnosno pridržavanja uputa iz osobnog plana liječenja. Bolesnicima treba preporučiti izbjegavanje poznatih alergena i iritansa, osobito pušenja i boravka u zadimljenim prostorima i onečišćenom zraku, naročito ako su prepoznati kao mogući okidač za akutno pogoršanje. Također je bolesnicima važno ukazati na to da mnoge pridružene bolesti – poput pretilosti, kroničnog rinosinuitisa, refluksne bolesti želuca, alergije na hranu, anksioznosti i depresije, mogu utjecati na pogoršanja astme te da ih je potrebno odgovarajuće liječiti i kontrolirati. Pretilim bolesnicima treba preporučiti normalizaciju tjelesne težine i za pomoć ih uputiti u nadležne centre te također usmjeriti i bolesnike s drugim pridruženim bolestima. Bolesnicima u kojih astma nije dobro kontrolirana i/ili imaju egzacerbacije treba preporučiti cijepljenje protiv gripe, pneumokoka i bolesti COVID-19 jer su respiratorni virusi najčešći okidači za akutna pogoršanja astme<sup>5,6</sup>.

Ako su liječnici u hitnom prijemu upoznati s inhalacijskom tehnikom i inhalacijskim uređajima, provjera inhalacijske tehnike uzimanja lijeka i poduka u slučaju nepravilnosti biti će od velike koristi.

Ukoliko se kod otpusta procijeni da treba intenzivirati protuupalno liječenje treba slijediti upute u OPLA-i. Ako bolesnik nema plan liječenja, treba voditi računa da se načini intenziviranja protuupalnog lijeka razlikuju ovisno o temeljnom lijeku. Ukoliko je temeljni protuupalni lijek samo ICS, doza lijeka u odraslih bolesnika povećava se četverostruko tijekom dva tjedna. U bolesnika koji u redovnom liječenju imaju ICS/FABA (formoterol), liječenje se intenzivira po MART pristupu (uz redovitu dozu, simptomatsko uzimanje do najvećeg dopuštenog broja udaha sveukupno dnevno prema uputama o lijeku, a može se pojačati i redovni režim doziranja u okviru sveukupno dopuštenog broja dnevnih udaha). Ako je temeljni lijek ICS/LABA (LABA koja nije formoterol), preporučuje se prelazak na isti kombinacijski lijek s višom dozom ICS-a. U hitnim prijama treba izbjegavati pre-

poruku prelaska na novi lijek u inhalacijskom uređaju koji bolesnici do tada nisu koristili (ako ne postoji mogućnost edukacije za uporabu njegovu u hitnom prijemu) jer je vjerojatnost pogrešne inhalacijske tehnike uzimanja lijeka i neučinkovitosti velika. Ukoliko bolesnik prije dolaska u hitni prijam nije uzimao temeljni lijek, treba preporučiti inhalacijski kortikosteroid u inhalacijskom uređaju s kojim je upoznat<sup>6</sup>.

Liječenje OCS-om, prednisonom ili prednizonom do 50 mg u jednoj dnevnoj dozi koje traje do sedam dana, ne zahtijeva postupno smanjivanje doze<sup>5,6</sup>.

Plan OPLA nije u domeni liječnika hitne medicine, nego liječnika koji prati bolesnika i određuje liječenje (pulmologa ili obiteljskog liječnika) i koji je dobro upoznat s karakteristikama astme, mogućim okidačima i odgovorom na liječenja. Plan liječenja OPLA trebaju zajednički napraviti liječnik (pulmolog ili obiteljski liječnik) i bolesnik na temelju svih važnih obilježja bolesnikove astme. Detalji OPLA-e opisani su u Smjernicama za astmu Hrvatskog pulmološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog torakalnog društva<sup>6</sup>. Aktivno sudjelovanje bolesnika (engl. *self management*) kroz OPLA-u ključno je za uspješno liječenje astme i prevenciju egzacerbacija. Iako se još uvijek ne primjenjuje rutinski, postoji inicijativa Hrvatskog pulmološkog društva i Hrvatskog torakalnog društva da se OPLA implementira u svakodnevnu kliničku praksu. Ako bolesnik zbrinjavan u hitnom prijemu nema plan liječenja, liječnik hitne medicine kod otpusta treba obavezno preporučiti da se OPLA napravi.

Nakon zbrinjavanja akutnih egzacerbacija putem hitne službe, treba preporučiti da se bolesnik javi svom liječniku unutar tjedan dana od otpusta, a pulmologu unutar 1-3 mjeseca. Svaku egzacerbaciju astme mora evalvirati obiteljski liječnik i pulmolog radi budućeg liječenja. Egzacerbacije astme važan su kriterij u procjeni bolesnika s teškom astmom refraktornom na liječenje koji mogu biti uspješno liječeni biološkom terapijom. U cilju prevencije egzacerbacija i postizanja najboljih rezultata liječenja astme potreban je koordiniran multidisciplinarni pristup svih uključenih u proces zbrinjavanja bolesnika s astmom, uključujući liječnike u hitnim službama, pulmologe, liječnike

obiteljske medicine, respiracijske medicinske sestre, kao i ovisno o procjeni respiracijskih fizioterapeuta, psihologa i nutricionista<sup>5,6</sup>.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

- Global Asthma Network [Internet]. London: The Global Asthma Report 2022, c2022 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <http://globalasthma-report.org/>.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Rezultati projekta EUROSTAT "Morbidity Statistics" – Podaci za Hrvatsku, c2001-2024 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/rezultati-projekta-eurostat-morbidity-statistics-podaci-za-hrvatsku/>.
- Cao Y, Chen S, Chen X, Zou W, Liu Z, Wu Y et al. Global trends in the incidence and mortality of asthma from 1990 to 2019: An age-period-cohort analysis using the global burden of disease study 2019. *Front Public Health* 2022;10:1036674.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet]. Zagreb: Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti 2018, c2001-2024 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.hzjz.hr/periodične-publikacije/izvješće-osmrtnosti-prema-listi-odabranih-uzroka-smrti-u-2018/>.
- Global Initiative for Asthma [Internet]. Fontana: 2024 GINA Main Report, c2024 [cited 2024 Jun 6]. Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/>.
- Popović-Grlje S, Vrbica Ž, Gomerčić Palčić M, Bulat Kardum L, Škrinjarčić Cincar S, Lampalo M et al. Smjernice za liječenje astme Hrvatskog pulmološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskog torakalnog društva. *Liječ Vjesn* 2023;145:161–83.
- Stanojević S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarević I et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022;60:2101499.
- Mihić D, Mirat J, Včev A. *Interna Medicina. Osijek: Medicinski fakultet Osijek*, 2021; 346–56.
- Soto-Campos JG, Plaza V, Soriano JB, Cabrera-Lopez A, Almonacid-Sanchez C, Vazquez-Oliva R et al. "Causes of death in asthma, COPD and non-respiratory hospitalized patients: a multicentric study". *BMC Pulm Med* 2013; 13:73.
- Škrinjarčić-Cincar S, Basioli Kasap E. Prepoznajemo li bolesnika s KOPB-om i astmom na vrijeme? [Do we recognize a patient with COPD and asthma on time]. *Medicus* 2021;30:145-8.
- Bourdin A, Bjermer L, Brightling C, Brusselle GG, Chaney P, Chung KF et al. ERS/EAACI statement on severe exacerbations in asthma in adults: facts, priorities and key research questions. *Eur Respir J* 2019;54:1900900.
- Tintinalli J. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 9<sup>th</sup> Edition. New York: McGraw-Hill, 2020.
- British Thoracic Society [Internet]. London: BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma 2021 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>.
- Niimi A, Fukunaga K, Taniguchi M, Nakamura Y, Tagaya E, Horiguchi T et al. Executive summary: Japanese guidelines for adult asthma (JGL) 2021. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol* 2023;72:207–26.
- Resuscitation Council UK [Internet]. London: Guidance: Anaphylaxis, c2014-2024 [cited 2023 Nov 11]. Available from: <https://www.resus.org.uk/library/additional-guidance/guidance-anaphylaxis/>.
- Le Conte P, Terzi N, Mortamet G, Abroug F, Carreaux G, Charasse C et al. Management of severe asthma exacerbation: guidelines from the Société Française de Médecine d'Urgence, the Société de Réanimation de Langue Française and the French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies. *Ann Intensive Care* 2019;9:115.
- van der Meer AN, de Jong K, Hoekstra-Kuik A, Bel EH, Ten Brinke A. Targeting dynamic hyperinflation in moderate-to-severe asthma: a randomised controlled trial. *ERJ Open Res* 2021;7:00738–2020.
- Marini JJ. Dynamic hyperinflation and auto-positive end-expiratory pressure: lessons learned over 30 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:756–62.
- Stather DR, Stewart TE. Clinical review: Mechanical ventilation in severe asthma. *Crit Care Lond Engl* 2005;9: 581–7.
- Brenner B, Corbridge T, Kazzi A. Intubation and mechanical ventilation of the asthmatic patient in respiratory failure. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:371–9.
- Althoff MD, Holguin F, Yang F, Grunwald GK, Moss M, Vandivier RW et al. Noninvasive Ventilation Use in Critically Ill Patients with Acute Asthma Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1520–30.
- Fink MP, Vincent JL, Moore FA. *Textbook of Critical Care*. 7<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Elsevier Inc, 2017; 429–34.
- Chawla R, Dixit SB, Zirpe KG, Chaudhry D, Khilnani GC, Mehta Y et al. ISCCM Guidelines for the Use of Non-invasive Ventilation in Acute Respiratory Failure in Adult ICUs. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med* 2020;24:61–81.
- Leatherman J. Mechanical ventilation for severe asthma. *Chest* 2015;147:1671–80.
- Goyal S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: A review. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med* 2013;17:154–61.
- Mosier JM, Hypes C, Joshi R, Whitmore S, Parthasarathy S, Cairns CB. Ventilator Strategies and Rescue Therapies for Management of Acute Respiratory Failure in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 2015;66: 529–41.
- Strawbridge AD, Khanna NR, Hauser JM. *Cisatracurium. In: Star Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539842/>.