

## Postępowanie w stanie astmatycznym

RYSZARDA CHAZAN

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Pneumonologii Akademii Medycznej, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Stan astmatyczny z powodu zaburzeń gazometrycznych stanowić może zagrożenie życia i dlatego uważany jest za najcięższą postać astmy oskrzelowej. Z klinicznego punktu widzenia o stanie astmatycznym mówimy wówczas, gdy napadu duszności nie da się odwrócić po zastosowaniu leków rozkurczowych. Ci chorzy, u których nie ustępuje duszność i objawy osłuchowe PEFR lub FEV1 wynosi  $< 25-40\%$  wartości należnej i nie ulega poprawie w przebiegu zastosowanych na ostro leków, powtarzają się pobyty w ośrodku intensywnej terapii, mają zaburzenia gazometryczne (zwiększone PaCO<sub>2</sub>, obniżone pH i PaO<sub>2</sub> niższe niż 50-60 mm Hg) wymagają hospitalizacji.

Celem leczenia stanu astmatycznego jest przywrócenie prawidłowych wskaźników wentylacji płuc, ustąpienie objawów klinicznych, zapobieganie nagłym zgonom, utrzymanie chorego w stabilnym okresie choroby i zapobieganie kolejnym napadom. U większości chorych w stanie astmatycznym uzyskujemy poprawę po zastosowaniu konwencjonalnego leczenia farmakologicznego i tlenoterapii.  $\beta$ -mimetyki są lekami z wyboru zarówno w stanie ostrym jak również w dalszym przewlekłym leczeniu chorego. Metyloksantyny nie są rutynowo polecane na początku leczenia. Znajdują one zastosowanie w przypadku niepełnej odpowiedzi na  $\beta$ -mimetyki. Cholinolityki, które skutecznie rozszerzają oskrzela działają głównie na mięśnie gładkie dużych oskrzeli. Z uwagi na proces zapalenia alergicznego leżący u podłoża objawów astmy i nadreaktywności oskrzeli równocześnie z lekami rozkurczowymi stosujemy kortykosteroidy. Chorzy, zwłaszcza ci, u których są duże zaburzenia gazometryczne mogą wymagać czasem intubacji lub mechanicznej wentylacji.

Stan astmatyczny jest jednym z najtrudniejszych do zdefiniowania obrazów astmy. Definicja stanu astmatycznego uwzględnia dwie cechy charakterystyczne dotyczące przebiegu choroby t.j. zwężenie dróg oddechowych i brak odpowiedzi na konwencjonalne leczenie. Zarówno stopień obturacji, który pozwala na rozpoznanie stanu astmatycznego, jak również dawka leku i czas, w którym powinny ustąpić zmiany po ich zastosowaniu są różne w zaleceniach formułowanych przez towarzystwa naukowe wielu krajów.

Próbowano określić *status asthmaticus* zamienić na *near fatal asthma* [1], *acute severe asthma* [2], *life threatening asthma* [3], *suden asphyxic asthma* [4].

Zgodnie z konsensusem przyjętym przez PTA i PTF stan astmatyczny jest to ciężkie, rozlane zwężenie oskrzeli, które nie ustępuje pomimo stosowania konwencjonalnego leczenia tzn.  $\beta$ -mimetyku podanego wziewnie, dożylnego wstrzyknięcia aminofiliny w dawce 5mg/kgmc oraz 200mg hydrokoryzonu (lub innego GKS w roztworze wodnym).

Określenie stopnia ciężkości stanu astmatycznego determinuje podjęcie decyzji terapeutycznych. W tym celu konieczne są podstawowe dane z wywiadów, badanie przedmiotowe oraz oznaczenie prężności gazów krwi tętniczej tzn. wykonanie badania gazometrycznego. W miarę możliwości staramy się ustalić, czy jest to

pierwszy czy kolejny stan astmatyczny, czy w przeszłości konieczna była intubacja, trzeba wykluczyć obecność ciała obcego oraz ustalić dotychczasowe leczenie.

W badaniu przedmiotowym zwracamy uwagę na objawy sugerujące niedotlenienie t.j. zachowanie się tętna paradoksalnego wciąganie międzyżebry wystąpienie zaburzeń świadomości.

Stan astmatyczny w zależności od zachowania się ciśnienia parcjalnego tlenu i dwutlenku węgla możemy podzielić na trzy okresy (tabela I).

Tabela I. Okresy ciężkości astmy

Okres I	(hyperwentylacja) PaO <sub>2</sub> prawidłowe	PaCO <sub>2</sub> obniżone
Okres II	(niedostateczna wentylacja) PaO <sub>2</sub> obniżone	PaCO <sub>2</sub> prawidłowe
Okres III	(znaczne obniżenie wentylacji) PaO <sub>2</sub> znacznie obniżone	PaCO <sub>2</sub> podwyższone

Przejście z okresu II do III jest zagrożeniem dla życia chorego jest to tzw. punkt przecięcia (*crossing point*) PaCO<sub>2</sub> ok. 35mmHg (4.65kPa), a PaO<sub>2</sub> ok. 60mmHg (8.18kPa). Taki wynik gazometrii jest sygnałem szybko rozwijającej się niewydolności oddechowej

### Objawy zapowiadające stan astmatyczny

Objawy zapowiadające stan astmatyczny podane są w tabeli II.

Tabela II. Zwiastuny stanu astmatycznego

- 
- niemożność wypowiedzenia zdania na jednym wdechu,
  - tachypnoe >25/min i tachykardia > 120/min i tętno paradoksalne > 10mmHg,
  - obniżenie PEF < 50% w stosunku do najlepszego wyniku z przeszłości lub PEF < 100-120L/min,
  - obniżenie FEV1 < 1.0L lub < 25-40% wartości należnej,
  - badanie gazometryczne tzw punkt przecięcia.
- 

Stan astmatyczny należy różnicować z: - nasileniem astmy, - zapaleniem oskrzeli, - ostrą niewydolnością lewokomorową, - zatorem płucnym, - kwasicią, - zachłyśnięciem.

Przebieg zaostrzenia astmy oskrzelowej różni się znacznie u poszczególnych chorych i ustalenie kryteriów kwalifikujących do leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnego bywa trudne. Nie zawsze badanie przedmiotowe, częstość tętna, oddechu, wartość tętna paradoksalnego, ocena zmian osłuchowych i ocena napięcia dodatkowych mięśni oddechowych, a nawet pomiar PEF pozwalają na wyselekcjonowanie chorych wymagających hospitalizacji i tych, którzy mogą być leczeni ambulatoryjnie.

Objawy, stwierdzenie których nakazuje bezwzględną hospitalizację przedstawione są w tabeli III.

Tabela III. Objawy nakazujące bezwzględną hospitalizację

- 
- sinica,
  - zwolnienie częstości tętna i oddechów,
  - wyciszenie dodatkowych szmerów oddechowych,
  - zaburzenia świadomości.
- 

W postępowaniu należy uwzględnić fakt, że śmiertelny atak astmy może rozwinąć się w bardzo krótkim czasie i to niezależnie od wyjściowej drożności dróg oddechowych, a bardziej w związku z większym wahaniami dobowych różnic drożności drzewa oskrzelowego. Największe znaczenie w ocenie ciężkości ostrej astmy obok obiektywnego pomiaru spirometrycznego ma odpowiedź na leki [5].

Z uwagi na wysoką śmiertelnością, przekraczającą 3% chorych znajdujących się w stanie astmatycznym, istnieje konieczność natychmiastowej hospitalizacji każdego chorego, u którego nie uzyskuje się odwrócenia obturacji dróg oddechowych po podaniu leków rozkurczowych. Poprawę uzyskuje się szybciej i częściej

u chorych, u których obturacja jest wynikiem wzmożonego napięcia mięśni gładkich i tak jest często u dzieci i ludzi bardzo młodych. Znacznie trudniej i wolniej dochodzi do rozkurczu oskrzeli w sytuacji, gdzie ta obturacja jest wynikiem długotrwałego przewlekłego procesu zapalnego.

Opóźnienie powrotu drożności dróg oddechowych do normy obserwuje się czasem u chorych na astmę atopową powyżej 40 r. życia, u chorych napad trwał dłużej niż 7 dni przed przyjęciem do szpitala, PaO<sub>2</sub> przy przyjęciu było poniżej 80mmHg oraz u tych pacjentów, u których nie uzyskano po 6 godzinach intensywnego leczenia wzrostu PEFR przynajmniej o 40L/min [6].

Trudności te są powodem, że powstają ciągle nowe raporty z zaleceniami postępowania u chorych w stanie astmatycznym.

Według raportu obowiązującego w USA wydanego w 1991r przez National Institute of Health z Bethesdy [7] wskazaniem do przyjęcia do szpitala jest brak poprawy i utrzymywanie się wartości PEF poniżej 40% wartości należnej lub najlepszej uzyskanej po 1 godz. leczenie β-mimetykiem i kortykosteroidem lub wartość PEF pomiędzy 40-70% stwierdzana po 4 godzinnym leczeniu. Do oddziału intensywnej opieki medycznej kwalifikowani są chorzy, u których wartość PEF jest niższa niż 25% wartości należnej lub najlepszej, chorzy ze współistniejącą hiperkapnią, zaburzeniami świadomości, z osłuchowo "cichą klatką".

Według British Thoracic Society [8] wyróżniono dwie postaci astmy: ciężką ostrą astmę (*acute severe asthma feature*) i astmę zagrażającą życiu (*life threatening asthma feature*). W pierwszej postaci wartość PEF jest niższa niż 50% ale wyższa niż 33%, a w drugiej wartość PEF jest poniżej 33% wartości należnej.

Zgodnie z brytyjskimi zaleceniami bezwzględnym wskazaniem do hospitalizacji jest PEF < 33% natomiast zalecane jest przyjęcia chorego z PEF < 50% wartości należnej lub najlepszej.

W międzynarodowym raporcie wydanym przez National Heart Lung Blood Institute w roku 1992 [9] wskazaniem do przyjęcia chorego do szpitala stanowi niepełna odpowiedź po 1-2 godzinnym okresie leczenia β-mimetykiem i kortykosteroidem, przy PEF < wartości należnej lub < 70% najlepszej uzyskiwanej przed zaostrzeniem objawów, zwłaszcza jeżeli współistnieją czynniki ryzyka. Wartość PEF poniżej 30% wartości należnej z towarzyszącą hipoksemią i hiperkapnią stanowi wskazanie do przyjęcia chorego na oddział intensywnej terapii.

**Leczenia stanu astmatycznego**

Celem leczenia stanu astmatycznego jest:

- działanie odwracające skurcz oskrzeli,
- usunięcie nadmiaru gęstej płwociny z drzewa oskrzelowego,
- przywrócenie prawidłowej prężności gazów krwi tętniczej tzn PaO<sub>2</sub> powyżej 60mmHg i wysycenia tlenem krwi tętniczej powyżej 95%,
- wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych i pH krwi,
- wyrównanie zaburzeń krążenia,
- leczenie współistniejącego zakażenia układu oddechowego.

Cele te uzyskać możemy stosując postępowanie wg następującego schematu (tabela IV).

**Tlenoterapia**

Międzynarodowy Zespół Specjalistów w raporcie Global Strategy for Asthma [10] podkreśla znaczenie podawania tlenu w stężeniu pozwalającym na odpowiednie natlenowanie organizmu.

Wiadomo, że zaburzenie przepływu w obwodowych drogach oddechowych prowadzi do zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji a w konsekwencji do hypoksemii. Jednak prawdziwy przeciek nieutlenowanej krwi w napadzie astmy dotyczy średnio 15% przepływu płucnego stąd dla korekcji hipoksemii wystarczy niewielkie wzbogacenie powietrza wdychanego tlenem (1-3 l/min przez cewnik do nosowy) [11]. Już od 30 lat wiadomo, że w napadzie astmy tylko u 5% i to najczęściej młodych poniżej 45 r. stwierdza się obniżenie PaO<sub>2</sub> do 55mmHg. Stężenie tlenu w mieszaninie

Tabela IV. Schemat leczenia stanu astmatycznego

I. Tlenoterapia	Tlen w stężeniu 30-50% przepływ 4-6l/min	
II. Leki rozszerzające oskrzela		
β-agoniści	<u>nebulizacja</u>	salbutamol 2.5-5.0mg co 20min., można powtórzyć 3x w ciągu godziny
	<u>podskórnie</u>	salbutamol 0.5-1.0mg adrenalina 0.3ml (1:1000) co 20 min., można powtarzać 3x w ciągu godziny
	<u>dożylnie</u>	terbutalina 0.25-0.5mg co 20min. salbutamol 0.5-1mg i lub 2.5-5.0mg w 500ml 0.9 NaCl w ciągu 4 godzin
cholinolityki	<u>nebulizacja</u>	terbutalina 0.25mg i lub 1.5-3.0mg w 500ml 0.9 NaCl bromek ipratropium 250-500µg co 6-8h
	<u>dożylnie</u>	wziewnie (spacer) 4-10 wdechów MDI+spacer co 20min x3 bromek ipratropium 12.5µg
metyloksantyny	<u>dożylnie</u>	teofilina 5-6mg/kg w ciągu 30min następnie 0.4-0.5mg/kg/h
III. glikokortykosteroidy	<u>dożylnie</u>	metylprednizolon 1-2mg /kg bolusco 6h
	lub	hydrokortyzon 2-4mg/kg bolus co2-4h
	<u>doustnie</u>	hydrokortyzon 2-4mg/kg bolus co2-4h następnie 0.5mg/kg/h ciągły wlew metylprednizolon 40mg enkorton 30-60mg co 6h następnie 60mg/dobę
IV. magnez	dożylnie 1.0g siarczanu magnezu w 50ml 0.9%NaCl przez 20min,	
V. hel	hel w mieszaninie z tlenem w stosunku 80:20, 70:30, 60:40	
VI. nawodnienie i leki mukolityczne	Płyny we wlewie ciągłym pod kontrolą OCZ . Infuzja 5% glukozy lub soli fizjologicznej w ilości 1500ml /m <sup>2</sup> /24h Uzupełnienie jonów potasowych leki mukolityczne	
	<u>dożylnie</u>	bromcheksyna 3x4mg
	<u>domięśniowo</u>	bromcheksyna 3x4mg ambroksol 3x15mg
	<u>doustnie</u>	bromcheksyna 3x8-16mg 10% KJ 10-15ml 3x
VII. antybiotyki		
VIII. sztuczna wentylacja	wskazania do sztucznej wentylacji - wyczerpanie, bezdechy - zaburzenia świadomości - ekstremalne tachypnoe [powyżej40/min) - zmęczenie mięśni oddechowych - zaburzenia hemodynamiczne - narastanie PaCO <sub>2</sub> >40-50mmHg i PaO <sub>2</sub> <60mmHg PaCO <sub>2</sub> >60mmHg p.H 7.2 pomimo leczenia FEV <sub>1</sub> <1.0L lub 25% wartości przewidywalnej PEF <120L/min lub <25% wartości przewidywalnej CPAP 5-7cm H <sub>2</sub> O	

oddechowej powinno wynosić wówczas 35% nawet do 60%, a przepływ tlenu powinien być duży 4-6 l/min podawany przez kaniulę donosowa lub maskę twarzową, a do 12 l/min w namiotach tlenowych.

Tlenoterapia jest wskazana zwłaszcza w przypadku leczenia dużymi dawkami  $\beta$ -agonistów, które jak wynika z doniesień różnych autorów jak również obserwacji własnych [12] często obniżają ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej w wyniku rozszerzenia łożyska płucnego i zwiększenia przepływu krwi obniżają stosunek wentylacji do perfuzji (V/Q) [13].

## Leki rozszerzające oskrzela

### $\beta$ -agoniści

Podstawową grupę leków w stanie astmatycznym stanowią leki pobudzające receptory  $\beta$ -adrenergiczne. Połączenie  $\beta$ -mimetyku z receptorem  $\beta$ -adrenergicznym powoduje zmiany konformacyjne białka Gs i uwolnienie podjednostki @, która stymuluje cyklazę adenylową do produkcji c-AMP, co w konsekwencji prowadzi do stymulacji kinazy białka A i G, które fosforylując odpowiednie białka doprowadza do rozkurczu mięśniówki gładkiej oskrzeli [14].

$\beta$ -mimetyki zmniejszają napięcie mięśni gładkich, hamują aktywność komórek układu immunologicznego: komórek tucznych, makrofagów pęcherzykowych granulocytów kwasochłonnych i obojętnochłonnych, limfocytów. Ponadto stymulują rzęski, poprawiają klirens śluzoworzęskowy, hamują przepuszczalność naczyń i zmniejszają nadreaktywność oskrzeli.

Wiadomo, że mięśnie gładkie dróg oddechowych u chorych w stanie astmatycznym odpowiadają większym skurczem na stymulację i wykazują słabszą reakcję rozkurczową po zastosowaniu  $\beta$ -mimetyków [15] pomimo, że niezmienną pozostaje liczba receptorów a powinowactwo do nich jest zwiększone [16]. Uszkodzenie nabłonka powoduje gorszą odpowiedź na  $\beta$ -mimetyki [17]. Dostęp leków do receptorów na powierzchni nabłonka i mięśni utrudnia również obrzęk warstwy podśluzowej, który mechanicznie zwiększa opór oskrzeli [18]. Przyczyny oporności na  $\beta$ -mimetyki w stanie astmatycznym podano w tabeli V.

$\beta$ -mimetyki można podawać wziewnie jak również podskórnie i dożylnie. Sprawą otwartą pozostaje wybór drogi do inhalacji.

Nebulizacja jest powszechnie uznaną metodą podawania  $\beta$ -mimetyków w stanie astmatycznym zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami towarzystw naukowych [8,9]. Jest na pewno metodą z wyboru u dzieci. Zasadniczą zaletą tej metody jest wielkość generowanej kropli. Optymalna wielkość kropli, które docierają do dolnych dróg oddechowych wynosi 1-5 $\mu$ m [20]. Najlepiej

Tabela V. Przyczyny oporności na  $\beta$ -mimetyki w stanie astmatycznym [19].

1. Ograniczony dostęp aerozolu
- silny skurcz mięśni gładkich i obrzęk
- wzmożona sekrecja
- tachypnoe i hypopnoe
2. Obniżona wrażliwość receptora $\beta$
- utracona zdolność wiązania z cyklazą adenylową
- "down" regulacja
- tachyfilaksja
3. Nieadekwatne dawki leku
- zbyt niskie dawkowanie leku
- zwiększony metabolizm
- interakcje lekowe
4. Inne
- uszkodzenie nabłonka i zahamowania uwalniania EpDRF
- napięcie n błędnego
- oporność na sterydy
- uwalnianie czynników chemotaktycznych i cytokin

tolerowane są nebulizatory dyszowe, w odróżnieniu od ultradźwiękowych, które już po kilku minutach powodują starzenie się aerozolu. Podanie leku drogą nebulizacji ma przewagę nad podawaniem za pomocą MDI [21], natomiast dołączenie spacerera powoduje, że obie drogi podania stają się równorzędne. Nawet zwiększenie dawki Salbutamolu [22] i terbutaliny [23] w nebulizacji 25 razy w stosunku do podawanej przez MDI+Spacer nie wpływa na większy efekt kliniczny. Terbutalina zastosowana w dawkach podobnych w nebulizacji oraz za pomocą MDI+Spacer dawała przewagę inhalacji MDI plus spacer [24]. Wydaje się że nebulizacja ma znaczną przewagę w stosunku do metod proszkowych. U chorych w stanie astmatycznym wartość FEV1 wzrastała wyraźniej po zastosowaniu Salbutamolu w nebulizacji w dawce 5mg w porównaniu z inhalacją proszku w dawce 0.8mg [25]. Stosując leczenie za pomocą nebulizacji trzeba uwzględnić bardzo dużą zmienność depozycji leku w płucach, ponieważ nebulizatory różnych firm wytwarzają różną ilość kropli o małej średnicy tzn. mniejszej niż 5 $\mu$ m [20]. Tym niemniej wykazano, że nawet u chorych z wysoką hyperkapnią, która wpływa na zwiększenie obturacji i ogranicza penetrację nebulizowanego leku drogą nebulizacji powodowała większą poprawę kliniczną, większe obniżenie PaCO<sub>2</sub> i większy przyrost wartości PEF [26].

Alternatywną drogą podania leku jest droga dożylna. Z obserwacji klinicznych wynika że Salbutamol podany w nebulizacji w dawce 5-10 razy większej od podanej dożylnie wywołuje ten sam efekt kliniczny. Dopiero dawka wziewna będąca 20-50x większa od dożylnej powoduje większy efekt kliniczny. W dawce tylko 3x większej od dożylnej wywołuje efekt słabszy niż podana dożylnie [26].

Droga dożylna lub podskórna jest drogą z wyboru u chorych z chorobami nerwowo-mięśniowymi, chorych z którymi kontakt psychiczny jest utrudniony,

z zatrzymaniem krążenia oraz u których nie uzyskano poprawy po 2 godzinach leczenia wziewnie. Appel i wsp. [27] stwierdził, że u 60% chorych, u których nie było poprawy po wziewnym metaproterenolu był efekt rozkurczowy po podaniu podskórnie adrenaliny.

Wielkość depozycji cząsteczek aerozolu w płucach zależy w dużej mierze od drożności oskrzeli w momencie rozpoczęcia leczenia. Początkowa dawka leku powinna zatem zależeć od stopnia obturacji dróg oddechowych. Mniejsze dawki - 2.5mg stosujemy u chorych z mniejszą obturacją i dobrze odpowiadających na lek. U chorych ze znaczną obturacją należy stosować większe dawki i dopiero wystąpienie objawów niepożądanych ogranicza jej dalsze zwiększenie. Nie ma również znaczenia czy chory otrzymywał w domu  $\beta$ -mimetyki i że nie było na nie odpowiedzi, być może dopiero większe dawki i częściej podawane zapewnią właściwą penetrację leku do receptora. Lepsze wyniki leczenia uzyskiwano przy nebulizacji frakcjonowanej tzn. podawaniu mniejszych dawek leku co 20 min. niż większych co godzinę [28].

Depozycja leku po zastosowaniu drogi wziewnej nie przekracza 20% w płucach, stąd stosowane dawki są zwykle 5-10x wyższe od podawanych drogą dożylną a skutek terapeutyczny obu metod jest podobny [29]. Znacznie trudniej jest zaplanować dawkę  $\beta$ -mimetyków u chorych zaintubowanych. Wybór drogi podania pozostaje u nich ciągle przedmiotem dyskusji, wszyscy się jednak zgadzają, że dawki leków podawanych lekami muszą być większe. Depozycja znakowanego aerozolu w dolnych drogach oddechowych chorych wentylowanych mechanicznie wynosi poniżej 3%.

Na podstawie piśmiennictwa i kilkuletniej obserwacji chorych w Klinice Pneumonologii AM w W-wie [30] można powiedzieć, że obie drogi zarówno metoda nebulizacji i droga dożylna mają swoje miejsce w leczeniu stanu astmatycznego.

Dożylny sposób podawania leku u chorych w stanie astmatycznym pozwala na precyzyjniejsze kontrolowanie stężenia salbutamolu w osoczu od metody podawania leku za pomocą IPC+S. Wydaje się, że podawanie wziewne zapewnia natomiast korzystniejszy stosunek efektu rozkurczowego do działania niepożądanego.

Ostatnio polecaną metodą stosowania  $\beta$ -mimetyków jest podawanie dużych dawek salbutamolu w formie MDI [31], co znalazło również potwierdzenie w naszych obserwacjach. Newhouse i Dolowich [32] proponują 4 wziewy Przyczyny oporności na  $\beta$ -mimetyki w stanie astmatycznym  $\beta$ -mimetyku przy użyciu MDI plus spacer, a następnie kontynuację - 1 wziew co minutę do uzyskania poprawy lub momentu kiedy objawy uboczne takie jak drżenie, wyeliminują dalsze podawanie leku. U chorych sztucznie wentylowanych jeśli zdecydowalibyśmy

się na leczenie wziewne, właściwszą byłaby nebulizacja niż inhalacja za pomocą MDI plus spacer.

Do objawów ubocznych leczenia  $\beta$ -mimetykami zaliczyć trzeba przyspieszenie czynności serca w wyniku chronotropowego dodatniego działania leku, które jest wynikiem obniżenia naczyniowego oporu obwodowego i obniżenia ciśnienia późnorozkurczowego w tętnicy płucnej.

Pomimo objawów niepożądanych salbutamol jest lekiem bezpiecznym nawet u chorych, u których częstość tętna po podaniu salbutamolu była w granicach 120-150/min. Stężenie leku w granicach 50-70ng/ml nie powodowało powikłań klinicznych, podobne mamy własne obserwacje [33,34]. Okazało się, że również wysokie dawki wziewnych  $\beta$ -mimetyków, stosowane za pomocą MDI (16 wziewów fenoterolu tj. 3200 $\mu$ g lub 16 wziewów albuterolu tj. 1600 $\mu$ g) nie powodowały żadnych znamiennych zaburzeń rytmu pracy serca [35].

Wydaje się, że pomimo obserwowanych czasami objawów niepożądanych, podanie  $\beta$ -agoisty ma przewagę nad leczeniem innymi lekami rozszerzającymi oskrzela, gdyż spodziewny efekt leczniczy występuje już po kilku minutach. Leki te można z dobrym skutkiem podawać zarówno wziewnie, jak również podskórnie, dożylnie i domięśniowo.

### Metyloksantyny

Teofilina jest stosowana w stanie astmatycznym od ponad 50 lat, chociaż jej podawanie było wielokrotnie krytykowane z powodu objawów niepożądanych wynikających z małej rozpiętości między dawką terapeutyczną i toksyczną [36]. Niektórzy uważają, że stosując Salbutamol w dawce 0.3mg w ciągu 15min a następnie wlew kroplowy z szybkością 4 $\mu$ g/min uzyskujemy gorszy efekt czynnościowy niż podanie aminofiliny w dawce 300mg a następnie wlewu z szybkością 1mg/min. Porównywalne działanie obserwowano po godzinnym wlewie 0.5mg salbutamolu i 500mg aminofiliny [37].

Odpowiedź rozkurczowa oskrzeli w stanie astmatycznym wzrasta po podaniu aminofiliny i jest zależna od stężenia leku we krwi. Przyrost wartości PEF w wyniku stosowania teofiliny jest większy u chorych z niskim wyjściowo jej stężeniem w surowicy w porównaniu z chorymi, którzy mają wyższy poziom stężenia leku [38].

Metaanaliza 13 prac przeprowadzona w 1988 r. porównująca leczenie ostrej astmy aminofiliną i  $\beta$ -mimetykami w siedmiu z nich nie wykazała różnic w badaniach spirometrycznych między tymi lekami, w trzech wykazała większy efekt rozkurczowy aminofiliny a w trzech  $\beta$ -mimetyków [39]. Nie ma również dodatkowej korzyści z dodatkowego zastosowania teofiliny w leczeniu

stanu astmatycznego, w którym podawano uprzednio salbutamol w nebulizacji [40] lub wziewnie przy pomocy MDI ze spacerem [41].

Teofilina jako jedyny lek rozkurczowy poprawia kurczliwość przepony [42] opóźnia zmęczenie mięśni oddechowych [43]. Z tego powodu jest cennym lekiem w leczeniu stanu astmatycznego w przewlekłej obturacyjnej chorobie oskrzelowo-płucnej.

Teofilina i jej pochodne zastosowane w stanie astmatycznym zwiększają napęd oddechowy; wzrasta liczba oddechów i wentylacja minutowa, PaCO<sub>2</sub> ulega obniżeniu, pH podwyższeniu a PaO<sub>2</sub> nie ulega zmianie [44]. To działanie teofiliny znajduje zastosowanie u chorych z dominującą hyperkapnią z obniżonym napędem oddechowym.

Objawy uboczne dotyczą przede wszystkim układu krążenia, występują jednak rzadko jeśli poziom teofiliny w surowicy nie przekracza 15µg/ml [45]. Przy przekroczeniu tego stężenia narasta ilość komorowych zaburzeń rytmu, często niemych klinicznie [46], obniża się poziom potasu [47]. Eason i wsp. obserwował toksyczne stężenie teofiliny w surowicy u 21% osób zmarłych w stanie astmatycznym, a tylko u 7% tych, którzy przeżyli [48].

Teofilina we wszystkich konsensusach [7,8,9,10] jest lekiem stosowanym jako lek dodatkowy, kiedy stan chorego jest źle kontrolowany po zastosowaniu β-agonistów i dużych dawkach kortykosteroidów. Powinna być wówczas stosowana w powolnym wlewie kroplowym najlepiej pod kontrolą stężenia teofiliny w surowicy w trakcie leczenia.

Dawka początkowa teofiliny wynosi 5mg/kg wagi ciała (6mg aminofiliny) podawana jest dożylnie w ciągu 30min, następnie w ciągłym wlewie 0.4mg/kg/h (0.5mg aminofiliny). U chorych leczonych uprzednio pochodnymi teofiliny dawka podtrzymująca musi być niższa, najlepiej podawana pod kontrolą stężenia leku we krwi, które nie powinno przekraczać 15µg/ml.

### Cholinolityki

Bardzo dyskusyjna pozostaje pozycja cholinolityków w leczeniu stanu astmatycznego. Chociaż ostre zaostżenia astmy wiążą się ze wzrostem napięcia nerwu błędnego, co stanowi teoretyczne przesłanki dla leczenia cholinolitykami. Badania kliniczne z zastosowaniem tej grupy leków są kontrowersyjne. Metaanaliza sześciu badań porównująca wyniki leczenia bromkiem ipratropium w stosunku do β-agonisty wykazały, że cholinolityki nie nadają się do stosowania jako jedyny lek rozkurczowy w stanie astmatycznym u chorych na astmę [49]. Cholinolityki znajdują natomiast zastosowanie zwłaszcza w stanach bronchospastycznych wywołanych β-blokerami [50].

Niektórzy badacze uważają, że połączone stosowanie cholinolityków z β-mimetykami przynosi większą poprawę niż monoterapia β-agonistą [51]. Tym niemniej większość badaczy nie potwierdziła żadnych korzyści płynących ze skojarzonej nebulizacji β-mimetyku i cholinolityku u chorych na astmę [52]. Takie działanie wykazano u chorych w stanie astmatycznym w przebiegu COPD [53] pozytywne działanie opisano również u chorych z bardzo ciężką obturacją (FEV<sub>1</sub><25% wartości należnej) [54].

Optymalna dawka bromku ipratropium nie jest znana. Większość badaczy stosuje dawki między 0.25-0.5mg w nebulizacji. Porównywalne wyniki uzyskuje się stosując 4-10 wziewów metodą MDI plus spacer [55]. Cholinolityki były stosowane początkowo w dawkach kumulacyjnych 250µg co 30-60min. Okazało się, że ten sam efekt rozkurczowy można uzyskać po podaniu jednorazowej dawki 500µg a dalsze jej zwiększanie nie przynosi już dalszej poprawy [56].

Wydaje się, w oparciu o konsensusy światowe, że cholinolityki stanowią uzupełniającą metodę leczenia u chorych, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne leczenie β-mimetykami ze sterydami. Po zastosowaniu tej grupy leków poprawy można spodziewać się u chorych w stanie astmatycznym w przebiegu COPD.

### **Glikokortykosteroidy**

Upłynęło już ponad 40 lat od czasu kiedy wykazano, że zastosowanie koryzonu w stanie astmatycznym powoduje szybsze ustąpienie obturacji dróg oddechowych oraz mniejszą częstość ich nawrotów [57].

Z punktu widzenia molekularnego kortykosterydy działają poprzez połączenie się z receptorem glukokortykosteroidowym w cytoplazmie, który po aktywacji łączy się za pomocą elementu regulacyjnego w jądrze komórkowym powiązanego z różnymi genami. Połączenie to odpowiada za większą lub mniejszą produkcję m-RNA, które jest odpowiedzialne za syntezę odpowiednich białek aktywujących enzymy i i receptory na powierzchni komórki [58].

Kortykosteroidy przywracają wrażliwość receptorów β-adrenergicznych na ich pobudzenie. Już pojedyncza dawka 2mg/kg metylprednisolonu przywraca pierwotną liczbę receptorów [21]. Kortykosteroidy obniżają próg odpowiedzi receptorów β na aminy katecholowe tzn. uwrażliwiają receptor na ich działanie zwiększając poziom c-AMP [59].

Od dawna wiadomo, że efekt rozkurczowy po podaniu sterydów ujawnia się z dużym opóźnieniem. Poprawa wyników badań czynnościowych układu oddechowego po podaniu hydrokortyzonu widoczna jest po 1-2 godz. [60] natomiast u chorych w stanie astmatycznym zaznacza się dopiero po 6 godzinach od

chwili podania leku hydrokortyzonu [61]. Niektórzy poddają w wątpliwość wartość i sens podawania glukokortykosteroidów w stanie astmatycznym. Luksza i wsp. stwierdzili, że podanie sterydów nie ma wpływu na przebieg stanu astmatycznego [62]. Również Morell i wsp. nie obserwowali żadnego korzystnego działania w czasie 48 godzin stanu astmatycznego, w czasie którego obok  $\beta$ -mimetyków (adrenalina i heksoprenalina) stosowano dożylnie metylprednisolon [63]. Fanta i wsp. obserwowali jednak, że u chorych, którzy nie odpowiadali na standardowe leczenie rozkurczowe w ciągu trzech pierwszych godzin zastosowanie kortykosterydów w ciągu 24 godzin prowadziło do szybszego ustępowania zmian obturacyjnych niż w grupie, która nie otrzymywała sterydów [64].

Morell sugeruje, że ponieważ trudno przewidzieć, którzy chorzy odpowiedzą na leczenie bronchodilatacyjne a którzy nie, należałoby wszystkim stosować kortykosteroidy [62]. Kortykosteroidy poprawiają  $PaO_2$  u chorych w stanie astmatycznym [65].

Nie ma również jednolitego poglądu na temat stosowanych dawek w leczeniu stanu astmatycznego. Dawki podawanych leków są różne. Britton wykazał, że podanie hydrokortyzonu w dawce 4mg/kg iv w bolusie a następnie podanie prednizolonu w dawce 80mg p.o na dobę wywiera podobny efekt kliniczny jak zastosowanie metyloprednisolonu w dawce 1mg/kg iv w bolusie z następowym wlewem dożylnym 10mg.kg/dobę [66]. Nie obserwowano lepszych efektów terapeutycznych przy zastosowaniu dużych dawek kortykosteroidów.

Podanie hydrokortyzonu w pierwszej dobie w dawce 50 mg co 6 godz przez 48 godz., a następnie 20 mg prednizolonu przez 12 dni miało takie samo działanie jak 200 mg hydrokortyzonu i 40 mg prednizolonu oraz 500 mg hydrokortyzonu i 60 mg prednizolonu przez kolejne dni [67]. Podobnie zwiększanie dawki metyloprednisolonu nie poprawia efektów klinicznych. 20 mg metyloprednisolonu iv co 6 godz i 125 mg iv w tym samym czasie [68] jak również 1 mg/kg co 6 godz i 6 mg/kg co 6 godz. [69] dawały podobne wyniki. Są jednak opinie, że zwiększenie dawek kortykosteroidów zwiększa efekty kliniczne [70].

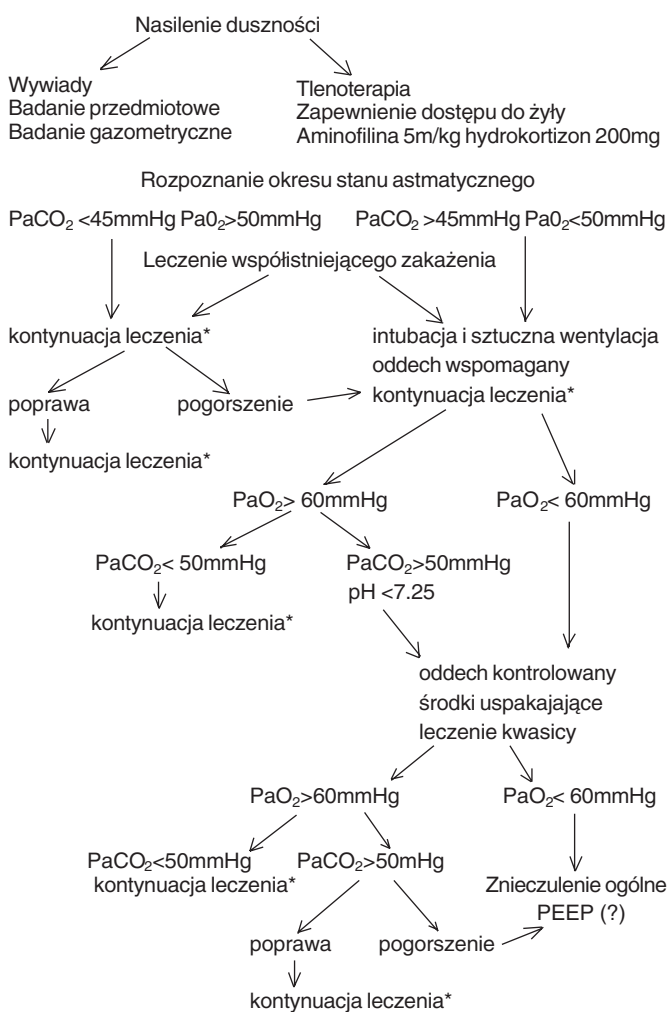
Wybór drogi podania kortykosterydów pozostaje również otwarty. Nie stwierdzono różnicy w działaniu w zależności od drogi podania. Podobne wyniki uzyskano stosując przez 8 dni w ekwiwalentnych dawkach metyloprednisolon, prednizon oraz predizolon [71], nie stwierdzono różnicy między podawaniem drogą doustną i dożylną [72].

Nie zawsze takie samo stężenie kortykosteroidu w surowicy powoduje tak samo silne działanie. Wykazano, że metyloprednisolon, przy tym samym stężeniu w surowicy co prednizon, osiąga większe stężenie w płucach.

Różnica ta nie wynika z różnej dystrybucji leków, ale jest wynikiem dłuższego okresu półtrwania i większej tendencji do zatrzymywania prednizolonu w płynie na powierzchni nabłonka [73].

Pomimo wielu kontrowersji dotyczących stosowania lub nie kortykosteroidów oraz ich drogi podania metaanaliza przeprowadzona przez Rowe i wsp. [74], która objęta ponad 700 artykułów, w tym 30 randomizowanych badań, wykazała, że podanie kortykosteroidów w stanie astmatycznym statystycznie zmniejsza czas pobytu i liczbę ostrych nawrotów choroby i bez znaczenia pozostaje czy byli oni leczeni parenteralnie czy doustnie, chociaż droga dożylna była preferowana u chorych z ryzykiem intubacji. Optymalną dawką okazała się dawka 30 mg w przeliczeniu na prednizon co 6 godz.

Zgodnie z konsensusem należałoby podać 1-2mg metyloprednizonu co 6 godz w ciągu pierwszej doby/kg/dawkę. Jeśli nastąpi poprawa można po pierwszej parenteralnej dawce podać sterydy doustne w przeliczeniu na enorton w dawce 60-80 mg/dziennie i kontynuować do momentu powrotu PEFR do wartości wyjściowej.



Ryc. 1. Plan postępowania w stanie astmatycznym

## Leczenie wspomagające

Poza konwencjonalnym postępowaniem, w przypadkach opornych na leczenie, próbowano stosować sole magnezu. Zdania na temat czy można uzyskać korzystne efekty stosując sole magnezu są kontrowersyjne. Duże prace prospektywne nie potwierdziły korzystnego wpływu na wyniki badań czynnościowych, skrócenie pobytu chorych czy częstość nawrotów [75]. Warto zwrócić uwagę, że w stanie astmatycznym u 50% chorych stwierdza się obniżenie stężenia magnezu w surowicy, a lek ten jest bezpieczny zwłaszcza w dawkach nieprzekraczających 2 g. Podanie takiej dawki zwiększa poziom magnezu w surowicy dwukrotnie. Magnez najlepiej podać dożylnie w dawce 1 g wciągu 20 minut i po tym czasie dawkę można powtórzyć.

## Piśmiennictwo

- Molfino N.A.: Respiratory arrest in near-fatal asthma *N.Engl.J.Med.* 1991, 324: 285-87.
- Arnold A.G., Lane D.J., Zapala E.: The speed of onset and severity of acute severe asthma *Br.J. Dis.Chest.* 1982, 76: 157-8.
- Williams M.H. Jr: Life-threatening asthma *Arch. Intern. Med.* 1980,140:1604-08.
- Wasserfallen J.B.: Sudden asphyxic asthma : a distinct entity? *Am.Rev.Respir.Dis.* 1990,142:108-112.
- Bolliger C.T., Fourie P.T., Kotze D, Joubert J.R.: Relation of measures of asthma severity and response to treatment to outcome in acute severe asthma. *Thorax* 1992, 47: 943-47.
- Benfield G.F., Smith A.P.: Predicting rapid and slow response to treatment in acute severe asthma. *Br.J.Dis. Chest* 1983, 77: 249-50.
- Sheffer A.L.: National Asthma Education Program. Expert Panel Report. Executive Summary. Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991, 88: 425-534.
- British Thoracic Society Guideliness on the management of asthma. *Thorax* 1993,48 suppl 2: 1-24.
- International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma *Eur.Respir.J.* 1992, 5: 601-641.
- Global Strategy for Asthma NHBLI 1995.
- Rodrige Z., Roisin R., Ballester E., Roca J. i wsp.: Mechanisms of hypoxemia in patients with status asthmaticus requiring mechanical ventilation. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1989, 139: 732-39.
- Azzabi M., Chazan R., Staniszewska K., Droszcz W.: The influence of salbutamol on the relationship between red blood cell 2,3, diphosphoglycerate blood gases and lung function tests. *Allergy*, 1992, 47 suppl. 12: 112.
- Ballester E., Reyes A., Roca J. i wsp.: Ventillation-perfusion mismatching in acute severe asthma: effects of salbutamol and 100% oxygen. *Thorax* 1989, 44: 258-267.
- Torphy T.J.: Adrenoceptors c-AMP and airway smooth muscle relaxation challenges to the dogma. *Trends Pharmacol.Sci.* 1994, 15: 370-374.
- Bai T.R., Prasad F.W.: Abnormalities in airway smooth muscle in fatal asthma *A. Rev.Respir Dis.* 1990, 141: 552-57.
- Spina D.P., Rigby P.J., Paterson W., Goldie R.G.: Autoradiographic localisation of beta-adrenoceptors in asthmatic human lung. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1989, 140: 1410-1415.
- Yang J., Mitzner W., Hirshman C.: Role of the epithelium in airway smooth muscle responses to relaxant agonists *Appl.J.Pysiol.* 1991, 71:1434-1440.
- Hogg J.C., Pare P.D., Moreno R.: The effect of submucosal oedema on airways resistance. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1087, 135: 54-56.
- Goldie R.G.: Receptors in asthmatic airways *Am.Rev.Respir.Dis.* 1990: 151.
- Patel P., Mukai D., Wilson A.F.: Dose-response effects of two sizes monodisperse isoproterenol in mild asthma *Am.Rev. Respir.Dis.* 1990, 141: 357-360.
- Hui K.K., Connolly M.E., Taskhin D.P.: Reversal of human lymphocyte  $\beta$ -adrenoceptor desensitization by glucocorticosteroids *Clin.Pharmacol.Ther.* 1982, 32: 566-571.
- Gervais A., Begin P.: Bronchodilatation with metered dose inhaler plus an extension using tidal breathing vs nebulization. *Chest* 1987, 92: 822-824.
- Madsen E.B., Bongaard A., Hiding K.G.: Cumulative dose-response study comparing terbutaline pressurized aerosol administered via a pearshaped spacer and terbutaline nebulized solution. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1982, 23: 27-30.
- Blackhall M.L., Donell S.R.: A dose-response study of inhaled terbutaline administered via Nebuhaler or nebuliser to asthmatic children *Er.J.Respir* 1987, 71: 96-101.
- Weber B.A., Collins J.V., Brantwaite M.A.: Severe acute asthma: a comparison of three methods of inhaling salbutamol *Br.J.Dis. chest* 1982,76: 69-74.
- Salmeron S., Brochard L.L., Mal H. i wsp.: Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma A multicenter double-blind, randomized study. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1994, 149: 1466-1470.
- Appel D., Rubenstein R., Schragger K., Williams M.: Lactic acidosis in severe asthma. *Am.J.Med.* 1983, 75: 580-584.
- Robertson C.F., Smith F., Beck R., Levison H.: Response to frequent low doses of nebulised salbutamol in acute asthma. *J.Pediatr* 1985, 106: 672-674.

Chory w stanie astmatycznym wymaga zwykle suplementacji potasu. Wiadomo, że zarówno  $\beta$ -mimetyki jak również kortykosterydy obniżają poziom potasu [34,76].

Chory w stanie astmatycznym z uwagi na towarzysząca hiperwentylację oraz gromadzenie się dużej ilości gęstej wydzieliny ma wskazania do nawodnienia i podania leków mukolitycznych.

Infekcje, które powodują zaostrzenie przebiegu astmy to najczęściej zakażenia wirusowe, zatem nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia antybiotykami. Wskazaniem do podania antybiotyków jest ropna płwocina. Z uwagi na fakt, że duża liczba eozynofiliów w płwocinie może dawać wrażenie optyczne ropnej płwociny, ideałem byłaby możliwość w każdym przypadku określenie składu morfotycznego płwociny. Antybiotykoterapia powinna być oparta na badaniach bakteriologicznych a jeśli czas nagli na terapię kalkulowanej, w której leczyć będziemy domniemane, najbardziej prawdopodobne w danym przypadku, drobnoustroje.



29. Williams S.J., Winner S.J., Clark T.J.: Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981, 36: 629-631.
30. Pokojski W.: Zastosowanie salbutamolu metoda wziewną w porównaniu z metodą dożylną w leczeniu stanu astmatycznego. Praca doktorska AM w W-wie, 1996.
31. Rodrigo C., Rodrigo G.: High dose MDI treatment of asthma in the ED. *Am.J.Emerg.Med.* 1995, 13: 21-26.
32. Newhouse M., Dolowich M.: Aerosol therapy: nebulizer vs metered dose inhaler. *Chest* 1987, 91: 804-807.
33. Jarvie D.R., Thompson A.M., Dayson E.H.: Laboratory and clinical feature of self-poisoning with salbutamol and terbutaline. *Clin.Chim.Acta* 1987, 168: 313-322.
34. Chazan R., Droszcz W., Maruchin J.: Pharmacodynamics of salbutamol in humans. *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol.* 1988, 26: 385-87.
35. Newhouse M.T., Chapman K.R., Mc Callum A.L. i wsp.: Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma. *Chest* 1996, 110: 595-603.
36. Barnes P.J., Pauwels R.A.: Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal? *Eur.Respir.J.* 1994, 7: 579-591.
37. Tribe A.E., Wong R.M., Robinson J.S.: A controlled trial of intravenous salbutamol and aminophylline in acute asthma. *Med.J.Aust.* 1976, 2: 749-752.
38. Janson C., Boe G., Borman G. i wsp.: Bronchodilator intake and plasma levels on admission for severe acute asthma. *Eur.Respir.J.* 1992, 5: 80-85.
38. Janson C., Boman G., Boe J.: Which patients benefit from adding theophylline to  $\beta_2$ -agonist treatment in severe acute asthma? *Ann.Allergy* 1992, 69: 107-110.
39. Littenberg B.: Aminophylline treatment in severe acute asthma. A meta-analysis. *JAMA* 1988, 259: 1678-1684.
40. Carter E., Cruz S., Chesrown S.: Efficacy of intravenously administered theophylline in children hospitalized with severe asthma. *J.Pediatr.* 1993, 122: 470-476.
41. Rodrigo C., Rodrigo G.: Treatment of acute asthma. Lack of the therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered dose inhaler with spacer. *Chest* 1994, 106: 1071-76.
42. Aubier M., de Droyer A., Sampson M. i wsp.: Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N.Engl.J.Med.* 1981, 305: 249-252.
43. Marsh G.D., Mc Fadden G., Nicholson R.L. i wsp.: Theophylline delays skeletal muscle fatigue during progressive exercise. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1993, 147: 876-879.
44. Montserrat J.M., Barbera J.A., Viegas C. i wsp.: Gas exchange response to intravenous aminophylline in patients with severe exacerbation of asthma. *Eur.Respir.J.* 1995, 8: 28-33.
45. Jacobs M.H., Senior H.R., Kessler G.: Clinical experience with theophylline. Relationship between dosage, serum concentration and toxicity. *JAMA* 1976, 235: 1983-1986.
46. Chazan R., Karwat K., Tymińska K., Tadeusiak W., Droszcz W.: Cardiac arrhythmias as a result of intravenous infusions of theophylline in patients with airway obstruction. *Int.J.Clin.Ther.Toxicol.* 1995, 32: 170-175.
47. Deenestra M., Haalboom J.R., Struyvenberg A.: Decrease of plasma potassium due to inhalation of beta-2-agonists: absence of additional effect of intravenous theophylline. *Eur.J.Clin.Invest* 1988, 18: 62-65.
48. Eason J., Makowe H.J.: Aminophylline toxicity: how many hospital deaths does it cause? *Respir.Med.* 1989, 83: 219-226.
49. Ward M.J.: The role of anticholinergic drugs in acute asthma. in: *Anticholinergic drugs in obstructive airways disease* ed. N.Gros. Franklin Scientific Publications 1993: 155-62.
50. Gross N.: The use of anticholinergic agents in the treatment of airways disease. *Clin.Chest.Med.* 1988, 9: 591-598.
51. Garnett J.E.: Town I for the New Zealand Combivent Study Group. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute asthma. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1995, 151 A: 270
52. Karpel J.P., Schacter E.N., Fanta C.H. i wsp.: A comparison of Ipratropium and Albuterol vs Albuterol alone for the treatment of acute asthma. *Chest* 1996, 110: 611-616.
53. Karpel J.P., Appel D.A., Breitbart D. i wsp.: A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus beta-agonist and the combination of all three in patients with COPD. *Chest* 1994, 105: 1089-94.
54. Ward M.J., Fentem H., Smith W.H., Davies D.: Ipratropium bromide in acute asthma. *Br.Med.J.* 1981, 28: 598-600.
55. Corbridge T.C., Hall J.B.: The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Am.Respir.Crit.Care Med.* 1995, 151: 1296-1316.
56. Ward M.J.: Three components are essential in treating acute severe asthma. *Lung & Respiration* 1993, 4: 9-11.
57. Medical Research Council Controlled trial of effects of cortisone acetate in status asthmaticus. *Lancet* 1956: 803-806.
58. Munck A., Mendel D.B., Smith L.I., Orti E.: Glucocorticoid receptors and actions. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1990, 141: 2-10.
59. Anderson R.G., Kovesi G.: The effect of hydrocortisone on tension and cyclic AMP metabolism in tracheal smooth muscle. *Experientia* 1974, 30: 784-86.
60. Mc Fadden E.R., Kiser R., de Groot W. i wsp.: A controlled study of the effects of single doses of hydrocortisone on the resolution of acute attacks of asthma. *Am.J.Med.* 1976, 60: 52-59.
61. Collins J.V., Clark T., Harris P.W., Townsend R.: Intravenous corticosteroids in the treatment of acute asthma. *O.J.Med.* 1975, 44: 259-273.
62. Luksza A.R.: Acute severe asthma treated without steroids. *Br.J.Dis.Chest* 1982, 76: 15-9.
63. Morell F., Orriols R., de Gracia J. i wsp.: Controlled trial of intravenous corticosteroids in severe acute asthma. *Thorax* 1992, 47: 588-91.
64. Fanta C.H., Rossing T.H., Mc.Fadden E.R.: Glucocorticosteroids in acute asthma. A critically controlled trial. *Am.J.Med.* 1983, 74: 845-51.
65. Pierson W.E., Bierman C.W., Kelly V.C.: A double blind trial of corticosteroid therapy in status asthmaticus. *Pediatrics* 1974, 54: 282-88.
66. Britton J.: A tattersfield comparison of cumulative and non-cumulative techniques to measure dose-response curves for beta agonists in patients with asthma. *Thorax* 1984, 30: 597-99.
67. Bowler S.D., Mitchell C.A., Armstrong J.G.: Corticosteroids in acute severe asthma: effectiveness of low doses. *Thorax* 1992, 47: 584-87.
68. Tanaka R.M., Santiago S.M., Kuhn G.J. i wsp.: Intravenous methylprednisolone in adults in status asthmaticus. Comparison of two dosages. *Chest* 1982, 82: 438-440.
69. Marquette C., Stach B., Cardot E. i wsp.: High-dose and low-dose systemic corticosteroids are equally efficient in acute severe asthma. *Eur.Respir.J.* 1995, 8: 22-27.
70. Haskell R.J., Wong B.M., Hansen J.E.: A double-blind, randomized clinical trial of methylprednisolone in status asthmaticus. *Arch.Int.Med.* 1983, 143: 1324-27.

71. Chapman KR., Verbeek P.R., White J.G., Rebeck A.S.: Effect a short course of prednisone in the prevention of early relapse after the emergency room treatment of acute asthma. *N.Engl.J.Med.* 1991, 324: 788-94.
72. Ratto D., Alfaro C., Simpsey J. iwsp. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988, 260: 527-529.
73. Greos L.S., Vichyanond P., Bloedow D. i wsp.: Methylprednisolone achieves greater concentrations in lung than prednisolone. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1991, 144: 586-592.
74. Rowe B.H., Keller L., Oxman A.D.: Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a metanalysis. *Am.J.Emerg.Med.* 1992,10: 301-310.
75. Green S.M., Rothrock S.G.: Intravenous magnesium for acute asthma: failure to decrease emergency treatment duration or need for hospitalization. *Ann.Emerg.Med.* 1992, 21: 260-65.
76. Taylor D.R., Wilkins G.T., Herbison G.P. EM Flannery Interaction between corticosteroid and  $\beta$ -agonist drug. Biochemical and cardiovascular effects in normal subjects. *Chest* 1992,102: 519-524.

## Treatment of status asthmatics

RYSZARDA CHAZAN

Status asthmaticus is the most critical clinical expression of bronchial asthma because its advanced gas exchange defects are life threatening. The clinical state is defined as severe episode of asthma that is unrelieved by usually effective bronchodilator drugs. Indices for predicting the need for hospitalization are: persisting symptoms (dyspnea) and signs (wheezing), PEFr or FEV1 < 25-40% predicted and not improving following acute therapy, recent repeated emergency room visit; nocturnal difficulties, arterial blood gas/pH: normal or elevated PaCO<sub>2</sub> in symptomatic patients; acidemic pH; PaO<sub>2</sub> less than 50-60 mm Hg.

The goals of management are the restoration of optimal lung function and clinical status, the prevention of mortality, and subsequently the maintenance of stable asthma with prevention of early relapse.

Most patients respond to intensive regimens of drug therapy and oxygen. Adrenergic bronchodilator agents are considered to be the primary drugs for both the emergency treatment of acute asthma as well as the subsequent and continuous treatment of status asthmaticus. Metyloxantines are not routinely used as a primary drugs, they are usually initiated after patients have demonstrated refractoriness to  $\beta$ -agonists. Antimuscarinic agents are effective bronchodilators with a predominant effect on the central airways. The appreciation that asthma is primarily an inflammatory disorder characterized by airway hyperresponsiveness underlies the central role corticosteroids play in the treatment. Others patients, particularly those with severe gas exchange abnormalities, may require tracheal intubation and mechanical ventilation.