

## Cursul II

### ASTMUL BRONȘIC

Stadializare și clasificare. Tratament. Prognostic și evoluție clinică. Bibliografie.

#### Dr. Olimpia NICOLAESCU

doctor în medicină

medic primar pneumolog

medic specialist hematologie clinică

șef de secție, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” (București)

**REZUMAT.** Astmul este o importantă cauză de incapacitate de muncă, de deces și de costuri economice. Incidența sa este în creștere peste tot în lume, cu un număr de bolnavi estimat la 300 de milioane. Se cunoaște astăzi faptul că astmul este o boală inflamatorie cronică în care sunt implicate o serie de celule și de mediatori. Cele mai importante celule implicate sunt celulele dendritice și celulele Th2 CD4 care acționează prin producerea de citokine. Eliberarea repetată a acestor citokine alterează structura și funcția căilor aeriene. Modificările structurale, caracterizate ca “remodelare”, sunt recunoscute actual ca potențial ireversibile.

Abordarea diagnosticului, a monitorizării și a tratamentului astmului s-a modificat ca răspuns al recunoașterii sale ca inflamație cronică punctată de exacerbări intermitente. Terapiile de care dispunem sunt eficiente în controlul astmului, cu condiția deplinei angajări a pacientului în îngrijirea sa.

Înainte de apariția unei terapii curative, numai asocierea dintre medicația anti-inflamatorie și cea bronhodilatatoare, cuplată cu măsuri de reducere a expunerii poate reduce costurile bolii pentru indivizii afectați. Corect aplicate, aceste măsuri pot reduce costurile și consecințele pentru societate în ansamblul ei. Înainte însă de a lua cele mai eficiente și economice măsuri de prevenire a astmului, trebuie să înțelegem mai bine cum interferează genotipul și factorii de mediu la inițierea și progresia acestei boli.

## STADIALIZARE ȘI CLASIFICARE

Programul de Inițiativă Globală pentru Astm (GINA) a fost inițiat în 1993 și a avut drept scop principal elaborarea unor indicații terapeutice generale bazate pe cele mai bune informații și cercetări științifice existente la acel moment. Acest program, publicat pentru prima oară în 1995, a fost revizuit în 2002, 2006 și 2011.

Până în 2011, astmul bronșic era clasificat în funcție de severitatea bolii. Evoluția bolii este însă variabilă în timp, și depinde nu numai de severitatea bolii de bază ci și de răspunsul terapeutic. Astfel încât, pentru a-i fi de un real folos clinicianului în tratamentul și monitorizarea acestor bolnavi, s-a impus o clasificare ce se bazează pe nivelul de control al bolii. Criteriile pe baza cărora se stabilește nivelul de control al bolii sunt: prezența sau nu a simptomelor zilnice, limitarea activității, simptome nocturne/treziri, necesitatea medicației de ameliorare rapidă, funcția pulmonară (VEMS sau PEF) și număr de exacerbări într-o perioadă de timp. Ținând seama de toate aceste criterii, au fost stabilite 3 nivele de control: astm bronșic controlat, parțial controlat, necontrolat (Tabelul 1).

**Tabelul 1. Niveluri de control**

Caracteristici	CONTROLAT	PARȚIAL CONTROLAT	NECONTROLAT
Simptome zilnice	Nu ( $\leq 2/\text{săpt.}$ )	$> 2/\text{săpt.}$	$\geq 3$ caracteristici ale astmului parțial controlat prezente în fiecare săptămână
Limitarea activității	Nu	Uneori	
Simptome nocturne/treziri	Nu	Uneori	
Necesitatea medicației de ameliorare rapidă	Nu ( $\leq 2/\text{săpt.}$ )	$> 2/\text{săpt.}$	
Funcția pulmonară (PEF sau VEMS)	Normală	$< 80\%$ prezis	
Exacerbări	Nu	$\geq$ una în ultimul an	una/săpt.

## TRATAMENT

Obiectivele programului de asistență sunt: obținerea și menținerea controlului simptomelor, prevenirea exacerbărilor, menținerea funcției respiratorii cât mai aproape de valorile normale, menținerea nivelului de activitate normal, inclusiv la efort, evitarea efectelor adverse ale medicamentelor antiastmatice, prevenirea instalării unei obstrucții ireversibile a căilor aeriene și prevenirea mortalității prin astm. Aceste obiective sunt realizate prin eliminarea agentului etiologic și tratament medicamentos.

### 1. Eliminarea agentului etiologic

Exacerbările în astm sunt produse, așa cum am descris deja, de o varietate de factori: alergeni, infecții virale, poluanți, droguri. Eliminarea acestora din mediu pentru persoanele cu astm, reprezintă unul dintre cele mai de succes mijloace de tratament, conducând la ideea că, tratarea mediului în care locuiește bolnavul este la fel de importantă ca tratamentul bolnavului însuși. Amintim în acest sens numai câteva măsuri împotriva pulberilor de insecte din praful de casă: îmbrăcarea saltelelor de dormit și a pernelor în huse impermeabile la alergeni, spălarea săptămânală a lenjeriei de pat în apă la  $55^{\circ} - 60^{\circ} \text{C}$ , eliminarea mochetelor, a covoarelor și a cuverturilor, aspirarea frecventă, inclusiv a saltelelor, folosirea numai a saltelelor de burete (nu fulgi sau lână), reducerea umidității din casă mai jos de 50%, utilizarea de agenți chimici (ascaricide) pentru distrugerea sau alterarea antigenelor din praful de casă.

Desensibilizarea sau imunoterapia cu extracte de alergene suspecte, larg agreate la un moment dat, nu au dovedit o eficacitate deosebită pe studii controlate.

## 2. Tratament medicamentos

Medicamentele folosite se împart în două categorii:

- droguri care inhibă contracția musculaturii netede bronșice, „medicația de ameliorarea rapidă sau de salvare” ( $\beta_2$ -agoniștii, anticolinergicele și metilxantinele);
- agenții care previn și/sau inhibă inflamația sau „medicația de control pe termen lung” (glucocorticoizii, inhibitorii de leucotriene, agenții stabilizatori ai mastocitelor).

Stimulanții adrenergici. Sunt o medicație stimuloare ce are ca mecanism intim relaxarea musculaturii netede bronșice prin stimularea receptorilor  $\beta_2$ -adrenergici și activarea proteinelor G conducând la formarea adenozin monofosfatului ciclic (AMPc).

Efectele secundare sunt minime atunci când sunt administrați corect: tahicardii sinusale, tulburări de ritm diverse (rar în tratament inhalator), tremor (bătrâni, doze înalte), hipopotasemie (în asociere cu diuretice), scădere ușoară a PaO<sub>2</sub> (vasodilatație pulmonară).

Sunt activi pe toate căile de administrare, dar *se preferă cea inhalatorie* datorită unui beneficiu maxim pentru cele mai reduse efecte secundare.

Deoarece pentru  *$\beta_2$ -agoniștii de scurtă durată* (BADSA) acțiunea se instalează rapid, în 5-15 min, sunt utilizabili pentru criza de bronhospasm. Efectul lor bronhodilatator durează 4-6 ore și prezintă efecte secundare minime la supradozaj asupra frecvenței cardiace și a presiunii arteriale.

Se apreciază că 2 pufuri de 3-4 ori/zi de BADSA ar fi o doză suficientă pentru controlul bronhospasmului. *Folosirea de mai multe ori semnifică lipsa controlului bolii și necesitatea introducerii sau creșterii tratamentului antiinflamator, numărul de utilizări devenind astfel un indicator de gravitate a bolii.* În condiții de supraveghere medicală în spital, se pot administra până la 10-20 pufuri într-o oră. Cazurile considerate ca deces prin supradozaj de  $\beta_2$ -mimetice au fost raportate la pacienți cu astm grav, insuficient supravegheat de către medic, de obicei cu medicație supradozată și fără tratament de fond, antiinflamator, corespunzător.

Acțiunea  *$\beta_2$ -agoniștilor de lungă durată* (BADLA) se instalează lent, în 15-30 min, de aceea nu se utilizează în criza de bronhospasm. Efectul bronhodilatator durează  $\geq 12$  ore și doza zilnică este de 50-100  $\mu$ g. Prezintă o mare selectivitate pentru receptorii  $\beta_2$  au efecte secundare foarte reduse. Sunt indicați în special la pacienții care necesită administrare zilnică de BADSA, în astmul cu manifestări nocturne și în cel indus de efort.

Anticolinergicele au un efect bronhodilatator mai slab și mai tardiv. Sunt indicate la pacienții cu afecțiuni cardiace coexistente și la care  $\beta_2$ -mimeticele și metilxantinele pot fi periculoase, în formele cu hipersecreție bronșică sau cu manifestări nocturne. Asocierea cu  $\beta_2$ -mimeticele este de multe ori utilă, fiind acreditată cu efect aditiv.

Efectele lor secundare nedorite sunt: uneori gust „metalic”, retenție urinară, constipație, uscarea secrețiilor bronșice, acutizarea glaucomului.

*Bromura de ipratropium* este un anticolinergic cu durată scurtă de acțiune al cărui efect se instalează în 30-60 min și durează 6-8 ore.

*Tiotropiumul* este un anticolinergic de lungă durată, al cărui efect durează 24 ore.

Metilxantinele sunt inhibitori nespecifici ai tuturor subtipurilor de fosfodiesterază cu creșterea AMPc. Cele mai multe dintre beneficiile clinice derivă însă din alte efecte decât cele bronhodilatatoare. Dozele terapeutice stimulează ventilația, potențează contractilitatea diafragmului, cresc debitul cardiac, cresc funcția musculaturii inspiratorii. De curând s-a descoperit și faptul că teofilinele activează enzima nucleară histon-deacetilaza-2, care are un rol cheie în comutarea sensului de activare al genelor inflamatorii.

Teofilina și sărurile ei sunt substanțe bronhodilatatoare cu potență medie și efecte antiinflamatorii discutabile. Utilizarea lor este controversată datorită efectelor secundare: cefalee, insomnie, nervozitatea, greață, vărsături și anorexie. La un nivel de peste 30 μg/ml există riscul de atac cerebral și de tulburări acute de ritm care pot conduce la exitus. Dozele terapeutice eficiente (10-20 μg/ml) sunt apropiate de dozele toxice (30 μg/ml). Preparatele moderne cu eliberare lentă au corectat această deficiență, oferind produse cu niveluri plasmatiche mai stabile.

Doza necesară pentru a atinge nivelul terapeutic variază în limite largi de la pacient la pacient, ca urmare a diferențelor de metabolizare a drogului. Sunt metabolizate mai lent în următoarele situații: vârstele extreme (nou-născuți și bătrâni), hipoxemia și acidoza, în cordul pulmonar cronic, insuficiența cardiacă, boli hepatice, infecții virale și vaccinare, boli febrile, dietă bogată în carbohidrați, dacă se administrează împreună cu eritromicina și alte macrolide, chinolonele, alopurinolul, cimetidina, propanololul, zileutonul și zafirlukastul. Metabolizarea lor crește dacă sunt administrate concomitent cu: fumatul, anticonvulsivantele, rifampicina, alcoolul, marijuana sau oricare alte droguri capabile să inducă enzimele hepatice microzomale.

În administrare cronică se preferă preparatele retard, cu indicație specială în astmul cu manifestări nocturne (una sau două administrări pe zi). O singură administrare seara reduce simptomele nocturne și ajută la menținerea asimptomatică a pacientului pe parcursul zilei. Totuși, metilxantinele pot să perturbe arhitectura somnului. Sunt considerate acum ca o terapie „de linia a doua” și din acest motiv se utilizează rar în situațiile acute și din ce în ce mai puțin frecvent în cele cronice. Beneficiul adițional este minim atunci când se folosesc doze eficiente de β<sub>2</sub>-mimetice. Există date care susțin că metilxantinele ar diminua inflamația, dar acest efect nu este prea important iar impactul său clinic nu este bine definit. Acest efect permite însă încadrarea actuală a teofilinelor retard în grupa medicamentelor „de control”.

Administrarea i.v. se va face numai atunci când nu s-a obținut efectul scontat cu β<sub>2</sub>-mimetice pe cale inhalatorie sau subcutanată. Se preferă perfuzia continuă, și numai în cazurile în care aceasta nu este posibilă, injecția i.v. cu Miofilin trebuie făcută lent, timp de 10 min.

Glucocorticoizii (CS). Reprezintă medicația anti-inflamatorie cea mai potentă de care dispunem, reducând numărul celulelor inflamatorii precum și activarea lor la nivelul căilor aeriene. Reduc numărul de eozinofile la nivelul căilor aeriene și în spută, precum și cel de limfocite T activate și de mastocite de la nivelul mucoasei căilor aeriene. Aceste efecte sunt responsabile de reducerea hiperreflectivității bronșice.

*Reprezintă medicația de elecție a astmului, atât în perioadele de acutizare, cât și în perioada de acalmie.*

CS inhalatori sunt indicați la pacienții cu simptome persistente. Ei contribuie la controlul inflamației, previn apariția simptomelor pe termen lung, reduc necesarul de CS orali, scad numărul de exacerbări și previn spitalizările, ameliorând în cele din urmă prognosticul bolii și calitatea vieții. Schema de administrare a CS inhalatorii se adaptează în funcție de gradul de severitate al bolii și de răspunsul terapeutic.

Cele mai importante efecte secundare sunt cele locale: candidoza oro-faringiană (care poate fi prevenită prin folosirea unui spacer și/sau gargară cu apă simplă sau bicarbonată după fiecare inhalare) și disfonia. Tusea și chiar criza de astm, efecte secundare paradoxale, se pot datora substanțelor vehicul din

dispozitivul de inhalare și nu au fost notate în cazul dispozitivelor cu pulbere (tip diskhaler, autohaler sau turbuhaler). Efecte secundare sistemice (supresia corticosuprarenalei, cataracta, încetinirea creșterii la copii, interferența cu metabolismul osos și purpura) apar numai la doze mari, peste 1500  $\mu\text{g}/\text{zi}$ , folosite pe perioade lungi (în general peste 6 luni).

Actual se utilizează cu succes preparate în care CS inhalatori sunt asociați cu bronhodilatatoare de lungă durată cu care acționează sinergic și își potențează reciproc acțiunea farmacologică (ex: fluticazonă + salmeterol și budesonid + formoterol).

CS sistemici sunt indicați când astmul nu poate fi controlat chiar cu doze mari de CS inhalatori (treapta 5 de control), în perioadele de exacerbare a bolii (ex: în timpul unei infecții virale sau în sezonul de polenizare) și în starea de rău astmatic. De reținut ca foarte important faptul că efectul CS nu este prompt, ci se instalează de obicei după 2-6 ore, timp în care este imperios necesar a se continua viguros terapia bronhodilatatoare. Deși nu există scheme standardizate, există un consens asupra faptului că dozele mari nu aduc un beneficiu în plus. În cazurile insuficient controlate se recomandă cure scurte, de 2-3 săptămâni, cu doze medii de Prednison de 30-40 mg/zi.

Nu se recomandă administrarea CS retard, deoarece provoacă o puternică inhibiție hipotalamo-suprarenaliană cu efecte dăunătoare pe termen lung. În plus, astmul este o boală caracterizată prin variabilitate, deci se preferă administrația unei medicații adaptabile diferitelor momente și cu absorbție controlabilă.

Efectele adverse cele mai redutabile și care le limitează utilizarea sunt: gastrita hemoragică, ulcerul gastric/duodenal, tulburările psihice, cataracta, miopia cortizonică, osteoporoza și fracturile (în special la femei post-menopauză), obezitatea, hipertensiunea arterială, tulburările hidro-electrolitice, necroza aseptică de cap femural, întârzierea creșterii la copii. Dacă pacienții necesită menținerea terapiei cu CS orali, este important să se monitorizeze densitatea osoasă.

Agenții stabilizanți ai celulelor mastocitare (Cromoglicatul sodic și nedocromilul sodic) acționează prin inhibarea degranulării mastocitare, prevenind eliberarea mediatorilor anafilaxiei. Efectele pe care le produc în acest mod sunt: ameliorarea funcțiilor pulmonare, reducerea simptomelor, scăderea hiperreactivității bronșice la persoanele cu astm. Previn apariția crizelor atunci când sunt administrați profilactic bolnavilor atopici cu acutizări sezoniere sau stimularea perenă a căilor aeriene și sunt indicați deasemeni în astmul bronșic la efort și în cel la aer rece. Dozele prescrise sunt de 2 pufuri x 4/zi, timp de 4-6 săptămâni sau înainte cu 15-20 min de contactul precipitant.

Inhibitorii de leukotriene blochează efectul bronhoconstrictor și proinflamator al leukotrienelor în căile aeriene prin două mecanisme: a) inhibarea sintezei tuturor leukotrienelor prin inhibarea 5-lipooxigenazei, enzimă implicată în producerea lor (zileuton); b) blocarea acțiunii leukotrienelor la nivelul receptorilor situați pe mucoasa bronșică (montelukast).

Sunt utili în astmul la efort și în diminuarea simptomelor nocturne, dar au o acțiune limitată împotriva alergenilor. Complanța terapeutică este crescută deoarece se administrează pe cale orală, o singură dată pe zi. Permite scăderea necesarului de CS la pacienții care necesită doze înalte.

Nivelul enzimelor hepatice poate crește după utilizarea lor și există interacțiuni semnificative cu alte droguri metabolizate în ficat.

Terapii ce permit scăderea necesarului de CS au fost încercate de-a lungul timpului la pacienții cu astm bronșic sever și cu efecte secundare importante după CS. Methotrexatul, cyclosporina, azathioprina, sărurile de aur și gama-globulina i.v. au fost încercate pe rând, dar niciuna dintre aceste terapii nu a dovedit un beneficiu pe termen lung și fiecare dintre ele are efecte secundare importante.

Anti-IgE. Omalizumabul este un blocant de anticorpi care inhibă reacțiile mediate IgE. Acest tratament reduce numărul de exacerbări la pacienții cu astm sever și poate ameliora controlul astmului. Totuși, deoarece tratamentul este foarte scump, el va fi indicat numai unor grupe bine selectate de pacienți care nu sunt controlați cu doze maxime de CS inhalatori și au anumite valori ale IgE circulante. Omalizumabul se administrează în injecții subcutanate la fiecare 2-4 săptămâni și pare să nu aibă efecte secundare semnificative.

Imunoterapia specifică utilizând extracte injectabile de polenuri sau de praf de casă nu s-a dovedit eficientă în controlul astmului și poate cauza anafilaxie, motiv pentru care, în majoritatea ghidurilor terapeutice actuale nu se mai recomandă.

Terapia alternativă. Terapiile non-farmacologice, incluzând hipnoza, acupunctura, controlul respirației, yoga și speleoterapia, sunt populare printre unii pacienți. Totuși, studii controlate placebo au arătat lipsa de eficacitate a acestor terapii și în consecință ele nu sunt recomandate. Cu toate acestea ele nu sunt dăunătoare și pot fi folosite dacă pacientul o dorește atâta vreme cât terapia farmacologică este continuată.

Terapia viitorului. Descoperirea unor noi terapii farmacologice s-a dovedit dificilă, în special deoarece terapia actuală cu CS inhalatori și  $\beta_2$ -agoniști este eficientă pentru majoritatea pacienților. Cu toate acestea este necesară descoperirea unor noi terapii pentru pacienții cu astm bronșic refractar sau pentru cei cu efecte adverse redutabile la CS sistemici. Antagoniștii mediatorilor specifici au un efect redus sau nul în astm, exceptând anti-leukotrienele, reflectând probabil faptul că în patogenia astmului sunt implicați mai mulți mediatori. Au mai fost investigate sau sunt în curs de desfășurare studii privind antagoniștii unor receptori de chemokine, noi molecule anti-inflamatorii ce acționează la nivelul transcripției, imunoterapia folosind fragmente peptidice de celule T sau alergeni, vaccinarea ADN și unii produși bacterieni ce stimulează imunitatea de tip Th1 și celulele T regulatorii.

### 3. Ghid de tratament

Tratamentul de urgență. Episoadele acute de astm bronșic sunt una dintre cele mai frecvente urgențe respiratorii și este esențial ca medicul să recunoască situațiile în care viața bolnavului este în pericol și locul adecvat de îngrijire pentru fiecare pacient. Aceste distincții pot fi făcute prompt prin evaluarea unor parametri clinici selectați, la care se adaugă măsurarea debitelor expiratorii și a schimburilor de gaze.

Prezența pulsului paradoxal, utilizarea mușchilor accesorii și o marcată hiperinflație a toracelui sunt semnele unei bronho-obstrucții severe. Dacă valoarea PEF sau a VEMS este  $\leq 40\%$  din cea prezisă și nu se dublează în prima oră de tratament bronhodilatator corect efectuat, bolnavul necesită internarea. Mai sunt indicații de spitalizare și următoarele: bolnavul a mai prezentat episoade de acutizare severă a astmului în antecedente, există factori de risc, simptomele evoluează de mult timp, pacientul trăiește în condiții socio-economice deficitare.

Medicamentele de elecție sunt  $\beta$ 2-agoniștii cu durată scurtă de acțiune administrați indiferent pe ce cale: inhalator (nebulizare, aerosoli dozați, pulbere uscată), subcutanat sau în perfuzie. *Inhalațiile multiple de  $\beta$ 2-agoniști cu durată scurtă de acțiune reprezintă piatra fundamentală a majorității regimurilor terapeutice.* Aceste droguri provoacă o ameliorare de 2-3 ori mai rapidă decât administrarea aminofilinei intravenos. Albuterolul (salbutamolul) se poate administra în urgență câte 2-3 pufuri la fiecare 20 de minute. Anticolinergicele nu sunt droguri de primă intenție deoarece au o durată lungă de timp până intră în acțiune (~ 30-40 min) și un efect bronhodilatator modest. Se pot asocia însă  $\beta$ 2-agoniștilor, cu efect aditiv. Metilxantinele se vor administra numai atunci când nu s-a obținut efectul scontat cu  $\beta$ 2-agoniști pe cale inhalatorie sau subcutanată, în dozele enunțate mai sus.

Tratamentului bronhodilatator i se adaugă corticoterapia parenterală în doze variabile, după diferiți autori: hidrocortizon hemisuccinat 500-1000 mg sau chiar mai mult, 40-60 mg de metilprednisolon i.v. la fiecare 6 ore.

Măsurile terapeutice complementare includ: oxigen cu debit mare (6-8 l/min), hidratare – pacientul care hiperventilează se deshidratează masiv, potasiu (6-8 g KCl/zi în glucoză 5%), antibiotice dacă este cazul. Criteriile de intubație și de ventilație asistată nu sunt încă bine standardizate. Decizia de a apela la acest tip de terapie trebuie luată de medici experimentați în tratamentul formelor severe de astm bronșic.

Tratamentul cronic. Scopul tratamentului cronic este de a ajunge la o stare stabilă, asimptomatică, cu cea mai bună funcție pulmonară posibilă, utilizând medicația cea mai redusă. Recomandările specifice ale ghidurilor terapeutice sunt să se promoveze o stare de sănătate care definește noțiunea de „astm bronșic controlat” ce include următoarele: simptome minime sau absente, atât în cursul zilei cât și al nopții, exacerbări minime sau absente, menținerea nivelului de activitate normal, inclusiv la efort, reducerea absenteismul școlar și profesional, menținerea unor funcții pulmonare normale sau aproape normale, utilizarea unei cantități minime de  $\beta$ 2-agoniști cu durată scurtă de acțiune (< odată/zi, < un flacon/lună), efecte adverse minime sau absente la medicație.

*Educația* reprezintă o parte esențială în supravegherea astmului. Necesită o educație adecvată și diferențiată: organizatorii de sănătate publică care trebuie să considere astmul o prioritate și să își concentreze eforturile în acest sens, lucrătorii din sectorul de sănătate (medici, asistente, farmaciști, studenți), persoanele publice (profesori, instructori sportivi, etc), bolnavii și familiile lor. Educația trebuie să conțină informații practice asupra diagnosticului și asupra conținutului ghidurilor clinice, asupra prevenirii exacerbărilor și deteriorării funcțiilor pulmonare, precum și asupra diferitelor forme de tratament. Scopul final al educației este de a face din bolnav un partener abil care să recunoască semnele de agravare ale bolii și să fie în stare să își ghideze singur tratamentul sub supravegherea cadrelor medicale, în special în ceea ce privește utilizarea terapiei inhalatorii și monitorizarea funcțiilor ventilatorii. Trigger-ii trebuie să fie evitați sau controlați, iar planurile terapeutice trebuiesc făcute atât pentru tratamentul cronic cât și pentru cel al exacerbărilor. Supravegherea regulată este obligatorie.

Medicamentele se administrează în 5 trepte (pași) terapeutice, progresiv crescătoare ca număr și ca doză (Tabelul 2).

**Treapta 1:** *medicație de salvare la nevoie.* Acest tratament este rezervat bolnavilor netratați cu simptome ocazionale (nu mai frecvent de două ori pe săptămână) și de scurtă durată. Între aceste episoade pacientul este asimptomatic, cu funcție pulmonară normală și fără simptome nocturne. Se preferă utilizarea BADSA inhalatorii. Pot fi luate în considerare ca alternative și anticolinergicele inhalatorii, BADSA cu administrare orală, teofilinele de scurtă durată, nepierzând însă din vedere faptul că acestea au efect mai tardiv și un risc mai mare de reacții secundare adverse.

**Treapta a 2-a:** *medicație de salvare plus un singur medicament de control.* Ca medicație de control de primă intenție se recomandă CS inhalatori în doză mică (200-500  $\mu\text{g}/\text{zi}$  de beclometazonă dipropionat sau 200-400  $\mu\text{g}/\text{zi}$  de budesonid, pentru a-i cita numai pe cei mai frecvent utilizați). Se recomandă introducerea medicației de control la pacienții care prezintă oricare dintre următoarele simptome: simptome diurne de minim 3 ori pe săptămână, consum de BADSA de minim 3 ori pe săptămână, trezire nocturnă cel puțin o dată pe săptămână, minim o exacerbare severă ce a necesitat CS orali în ultimii doi ani. Cu eficacitate mai redusă decât CS inhalatori se pot utiliza ca alternative: 1) inhibitorii de leukotriene – cu beneficiu maxim la pacienții ce nu pot folosi corect dispozitivele de inhalare sau prezintă efecte adverse locale la CS inhalatori, la cei care asociază rinită alergică, precum și la cei cu astm indus de antiinflamatorii nesteroidiene; 2) cromonele au o eficacitate scăzută, în ciuda unui profil de siguranță favorabil.

**Treapta a 3-a:** *medicație de salvare plus unul sau două medicamente de control.* Opțiunile prezentate în această treaptă se adresează pacienților care nu sunt controlați cu doze mici de CS inhalatori. Opțiunea cea mai recomandată, atât pentru adulți cât și pentru copii, este de a combina CS inhalatori în doză mică cu BADLA, de preferat în același dispozitiv. Creșterea dozei de CS inhalatori se recomandă dacă nu este atins nivelul de control în 3-4 luni de tratament, dar beneficiul este inferior asocierii unui al doilea medicament de control. Alte opțiuni pentru pasul 3 sunt de a combina CS inhalatori în doză mică cu inhibitorii de leukotriene sau cu teofilinele retard.

**Treapta a 4-a:** *medicație de salvare, plus două sau mai multe medicamente de control.* Pe cât posibil, pacienții care nu sunt controlați în treapta a 3-a sunt îndrumați către un specialist cu experiență în tratamentul astmului. Opțiunea preferată de tratament în această treaptă este de a combina doze medii de CS inhalatori cu BADLA. Beneficiul dozelor mari de CS inhalatori ( $> 1000-2000 \mu\text{g}/\text{zi}$  pentru beclometazonă dipropionat și  $> 800-1600 \mu\text{g}/\text{zi}$  pentru budesonid) este discutabil pentru cea mai mare parte dintre pacienți și nu va fi recomandat decât atunci când nu se atinge nivelul de control cu doze medii de CS inhalatori (500-1000  $\mu\text{g}/\text{zi}$  pentru beclometazonă dipropionat și 400-800  $\mu\text{g}/\text{zi}$  pentru budesonid) plus BADLA și/sau un al treilea medicament de control (inhibitori de leukotriene sau teofiline retard) după 3-6 luni de tratament.

**Treapta a 5-a:** *medicație de salvare plus opțiuni adiționale de medicație de control.* Puțini dintre pacienți nu sunt controlabili în treapta a 4-a, și pentru ei se recomandă CS orali. Datorită efectelor lor secundare severe, se vor recomanda numai bolnavilor a căror activitate zilnică este drastic limitată și la cei cu exacerbări frecvente.

Administrarea de anti-IgE (omalizumab) la pacienții cu astm alergic sever, necontrolat nici de CS inhalatori, nici de cei orali, deși eficientă în cazurile bine selectate, este limitată datorită costurilor foarte mari.

Tabelul 2. Trepte terapeutice

	Medicație de salvare	Medicație de control de primă intenție	Medicație de control alternativă
Treapta 1	De preferat BADSA	Nu e necesară	
Treapta a 2-a	Medicație alternativă:	CS inh. doză mică	Inhibitorii de leukotriene Cromonele
Treapta a 3-a	anticolinergicele inh., BADSA orale,	CS inh. doză mică + BADLA	CS inh. doză mică + anti-leukotriene CS inh. doză mică + teofiline retard CS inh. doză medie/mare
Treapta a 4-a	teofilinele cu durată scurtă de acțiune	CS inh. doză medie + BADLA	CS inh. doză medie + BADLA + anti-leukotriene CS inh. doză medie + BADLA + teofiline retard CS inh. doză mare + BADLA
Treapta a 5-a		CS orali	Anti-IgE (omalizumab)

Începerea tratamentului de control se va face în treapta a 2-a pentru majoritatea pacienților și în treapta a 3-a numai pentru acei pacienți care prezintă manifestări similare astmului necontrolat. Atingerea nivelului de control poate dura uneori luni de zile, iar odată atins controlul trebuie menținut. În cazul pierderii acestuia sau al unei exacerbări tratamentul de control trebuie reconsiderat.

Ajustarea nivelului de control al astmului, în funcție de nivelul de control atins se va face după cum urmează: 1) controlat – se va rămâne pe aceeași treaptă sau se coboară; 2) parțial controlat – se va lua în considerare urcarea unei trepte; 3) necontrolat - se va urca o treaptă; 4) exacerbare – se tratează ca exacerbare. Nu se poate preciza cu exactitate momentul optim al ajustării tratamentului, acest lucru fiind diferit de la un pacient la altul, scopul final al acestei stadializări fiind în fapt acela de a adapta în permanență tratamentul la nevoile pacientului

### PROGNOSTIC ȘI EVOLUȚIE CLINICĂ

Rata mortalității prin astm este redusă. Rata mortalității pare să fie mai crescută pentru cei care au acces limitat la sistemul de sănătate. Riscul de deces pentru cei spitalizați este cuprins între 0,09 și 0,25%.

Prognosticul este bun în special pentru cei la care boala este ușoară și apare în copilărie. Numărul de copii încă bolnavi la 7-10 ani de la diagnostic este în medie de 46% (26-78%) iar al celor cu forme ușoare de boală este încă și mai redus (6-19%).

Pacienții care dezvoltă modificări pulmonare ireversibile au de regulă factori comorbizi asociați (ex: fumatul).

Boala nu evoluează obligatoriu dintr-o treaptă de severitate în alta, chiar și la adulți existând un număr de 20% la care se înregistrează remisiuni spontane, iar la 40% ameliorări pe măsură ce avansează în vârstă.

**BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

1. Barnes PJ: Asthma. În: Harrison's principles of internal medicine. *McGraw-Hill Medical Publishing Division 2008, 17th edition, Chapter 248*
2. Barnes PJ, Holgate ST: ASTHMA – Pathogenesis and hyperreactivity. În: *Respiratory Medicine*, sub red. Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM. *Bailliere Tindall 1990: 558-603*
3. Boushey HA Jr, Corry DB, Fahy JV, Burchard EG, Woodruff PG: Asthma. In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine, *W.B Saunders Company 2005, an imprint of Elsevier, 4th edition, chapter 37*
4. Bumbăcea D, Bogdan MA: Astmul. În: *Pneumologie*, sub red. Bogdan MA. *Editura Universitară „Carol Davila” , București, 2008: 224-245*
5. Cotran SR, Kumar V, Collins T: Robbins pathologic basis of disease. *W.B Saunders Company 1999: 712-16*
6. McFadden ER: Asthma. În: Harrison's principles of internal medicine. *McGraw-Hill Medical Publishing Division 2005, 16th edition, volume 2, 236: 1508 – 16*
7. Leru P: Astmul bronșic, 200 întrebări și răspunsuri. *Editura Medicală AMALTEA, București*
8. Nicolaescu O, Popescu L, Zlatev-Ionescu M: Manual de medicină respiratorie. *Versiune electronică, INVEL-Multimedia, 2009*
9. Stoicescu IP: Astmul bronșic. În: *Pneumologie clinică*, sub red. Popescu M, Stoicescu IP, Didilescu C. *Editura Universității „Lucian Blaga” Sibiu, 1999: 52-84*
10. Woolcock AJ: Asthma. În *Textbook of respiratory Medicine*, sub red. Murray JF, Nadel JA. *W.B. Saunders Company 1994, 2nd edition, volume 2, 40: 1288-1331*
11. \*\*\* Global Initiative for Asthma - Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *National Heart, Lung and Blood Institute. World Health Organization, 2002*
12. \*\*\* Ghid de management al astmului – coordonator prof. Dr. Miron Alexandru Bogdan, *preluat de pe site-ul Societății Române de Pneumologie <http://www.srp.ro>*
13. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, *Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.*