Uvodnik
Leading article

SMJERNICE HRVATSKOGA PULMOLOŠKOG DRUŠTVA ZA DIJAGNOSTICIRANJE I LIJEČENJE ASTME U ODRASLIH

GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASTHMA IN ADULTS OF THE CROATIAN RESPIRATORY SOCIETY

NEVEN TUDORIĆ, ŽARKO VRBICA, FADILA PAVIČIĆ, DRAGAN KOROLIJA-MARINIĆ, VLADIMIR FIJAČKO, TANJA FISTRIĆ, IVAN GUDELJ, SUZANA KUKULJ, DUBRAVKA MATANIĆ, NEVEN MICULINIĆ, DAVOR PLAVEC, GORAN POPIĆ, SANJA POPOVIĆ-GRLE, MIRJANA TURKALJ*

Deskriptori: Astma – dijagnoza, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Diljem svijeta se radi što učinkovitije kontrole astme primjenjuju smjernice za pravilno dijagnosticiranje i zbrinjavanje ove bolesti. Do sada su u Hrvatskoj najčešće korištene smjernice Globalne inicijative za astmu (GINA). Višegodišnja implementacija ovih smjernica u značajnoj je mjeri poboljšala i ujednačila dijagnosticiranje i liječenje astme na svim razinama sustava zdravstvene skrbi. Postignuta razina znanja otvara prostor za domaće smjernice koje akceptiraju ekonomske, kulturne, pa i tradicijske značajke Hrvatske. Smatra se da liječnici uspješnije koriste smjernice u čijem su stvaranju aktivno sudjelovali, a koje su prilagođene lokalnim uvjetima rada i dostupnim lijekovima. Radi toga je Hrvatsko pulmološko društvo priredilo Hrvatske smjernice za liječenje astme koje se temelje na suvremenim saznanjima o dijagnosticiranju i liječenju ove bolesti te su usklađene s nacionalnim zdravstvenim sustavom.

Descriptors: Asthma – diagnosis, therapy; Practice guidelines; Croatia

Summary. The global use of guidelines for proper diagnosis and management of asthma was worldwide aimed toward obtaining effective control of asthma. Until now, the most often used guidelines in Croatia were the ones issued by the Global Initiative for Asthma (GINA). Their implementation significantly improved and uniformed the diagnosis and management of asthma at different levels of the national health system. The obtained level of knowledge has enabled the making of local guidelines which acknowledge economic, cultural and even traditional specificities of Croatia. It was supposed that Croatian medical professionals would more effectively use guidelines they actively supported to prepare and which were appropriated to local work environment and medicines available. Therefore, based on current scientific evidence, the Croatian Respiratory Society has prepared Croatian Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma in Adults purposed for wide use among Croatian doctors and other health professionals.

Liječ Vjesn 2007;129:315–321

Astma je važan globalni zdravstveni problem. Uočljiv je porast prevalencije astme, kao i troškova njezina zbrinjavanja. To se odnosi na izravne troškove liječenja astme, kao i one neizravne, uzrokovane poglavito izostancima s posla i smanjenom radnom učinkovitošću. Tijekom posljednjih desetljeća postignut je značajan napredak u razumijevanju prirode ove bolesti i njezinu liječenju. Afirmacija kronične upale kao osnovnoga patogenetskog mehanizma astme preusmjerila je liječenje ove bolesti sa simptomatskog k temeljnomu, protuupalnom. Danas se liječenjem astme želi postići što bolja, po mogućnosti potpuna kontrola bolesti, tj. pun, kvalitetan i normalan život. Pravilna primjena postojećih lijekova, uz mjere kontrole okoliša i dobru educiranost, u većine bolesnika omogućuje postizanje ovog cilja.[1] Svakodnevna praksa pokazuje da je usprkos navedenim pretpostavkama samo manji broj bolesnika u zadovoljavajućoj, tj. potpunoj kontroli astme, što sugerira potrebu trajnog promicanja primjerenog zbrinjavanja ove bolesti. U tom cilju rabe se smjernice za pravilno dijagnosticiranje i zbrinjavanje astme. U nas se, kao i diljem svijeta, najčešće rabe smjernice Globalne inicijative za astmu (GINA). Višegodišnja implementacija ovih smjernica u Hrvatskoj poboljšala je i ujednačila dijagnosticiranje i liječenje astme na svim razinama sustava zdravstvene skrbi. Postignuta razina znanja otvorila je prostor za nacionalne smjernice koje bi akceptirale ekonomske, kulturne, pa i tradicijske značajke Hrvatske. Smatra se da se liječnici uspješnije koriste smjernicama prilagođenim lokalnim uvjetima rada i dostupnim lijekovima. Radi toga je Hrvatsko pulmološko društvo odlučilo izraditi Hrvatske smjernice za dijagnosticiranje i liječenje astme temeljene na suvremenim saznanjima o dijagnosticiranju i liječenju ove bolesti te su usklađene s domaćim zdravstvenim sustavom.

Materijal i metode

Na prijedlog Hrvatskoga pulmološkog društva formirana je Radna skupina za izradu nacionalnih smjernica za lije-

* **KB Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Neven Tudorić, dr. med.), **Opća bolnica Dubrovnik** (mr. sc. Žarko Vrbica, dr. med.), **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb** (prof. dr. sc. Fadila Pavičić, dr. med.; Tanja Fistrić, vms; prim. dr. sc. Suzana Kukulj, dr. med.; dr. sc. Neven Miculinić, dr. med.; prim. dr. sc. Sanja Popović-Grle, dr. med.), **KBC Zagreb** (dr. sc. Dragan Korolija-Marinić, dr. med.), **KB Osijek** (mr. sc. Vladimir Fijačko, dr. med.), **KB Firule, Split** (mr. sc. Ivan Gudelj, dr. med.), **KB Sušak, Rijeka** (doc. dr. sc. Dubravka Matanić, dr. med.), **Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb** (dr. sc. Davor Plavec, dr. med.; dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med.), **Opća bolnica Pula** (mr. sc. Goran Popić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. N. Tudorić, Interna klinika Kliničke bolnice Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

Primljeno 20. lipnja 2007., prihvaćeno 27. rujna 2007.

čenje astme. Članovi Radne skupine su liječnici s višegodišnjim iskustvom u liječenju astme, edukacijskim aktivnostima te u metodologiji izrade smjernica. Odabrani su iz različitih centara Republike Hrvatske. Radnu skupinu verificiralo je Upravno vijeće Hrvatskoga pulmološkog društva.

Proces postizanja konsenzusa i izrade lokalnih smjernica proveden je sukladno sa svjetskim standardima, na način precizno definiran u literaturi.[2–4] Postupak izrade radne verzije dokumenta uključio je analizu smjernica Globalne inicijative za astmu, Smjernice Britanskoga i Američkoga pulmološkog društva, kao i pretraživanje važnijih baza podataka stručne medicinske literature (Medline, Cochrane Database of Systemic Reviews).

Navodima u Smjernicama pridruženi su dokazi odgovarajuće razine. Razina dokaza »A« označava usuglašene zaključke temeljene na sustavnim pregledima velikih kontroliranih kliničkih ispitivanja (metaanalize) te rezultatima većeg broja pojedinačnih randomiziranih kliničkih ispitivanja (RKI). Razina dokaza »B« označava usuglašene zaključke temeljene na manjem broju RKI provedenih u manjeg broja ispitanika, odnosno analizu podgrupa u RKI ili metaanalizama RI. Razina dokaza »C« označava usuglašene zaključke temeljene na opservacijskim ispitivanjima odnosno na nerandomiziranim KI. Navodi za koje u dostupnoj literaturi ne postoje dovoljno pouzdani dokazi i za koje je bio potreban konsenzus Radne skupine označeni su razinom dokaza »D«. Razina dokaza i njihovo podrijetlo usklađeni su sa Sackettovom klasifikacijom.[5]

U sljedećoj fazi izrade Smjernica članovima Radne skupine dostavljena je radna verzija dokumenta uz naputak da pojedini član usporedi određeni segment dokumenta sa postojećim stručnim saznanjima te ga po potrebi korigira i/ili dopuni. Na radnom sastanku u ožujku 2006. proveden je postupak usuglašavanja sadržaja Smjernica, formuliran je dokument koji je potom dostavljen članovima Radne skupine na pregled i potvrdu. U svibnju 2006. ovaj je dokument predstavljen zainteresiranim pulmolozima, alergolozima i liječnicima opće medicine pri čemu je auditorij potaknut na diskusiju. Prikupljene primjedbe analizirane su na novom sastanku Radne skupine, a tekst smjernica je potom objavljen na internetskim stranicama Kliničke bolnice Dubrava i Dječje bolnice Srebrnjak uz mogućnost dodatne raščlambe i sugestija. Finalna verzija dokumenta prikazana je na sastanku Radne skupine u lipnju 2006. god.

Radna skupina željela je u konačnici prirediti koncizan i jednostavno primjenjiv dokument radi čega su obrađeni aspekti dijagnosticiranja i liječenja astme s najvećim praktičnim značenjem te pitanja koja prema mišljenju Radne skupine zaslužuju poseban osvrt.

Rezultati

1. Definicija astme

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova u kojoj sudjeluju brojne upalne i konstitutivne stanice te različiti upalni posrednici.[6] Bolest se klinički manifestira ponavljanim napadajima »piskanja«, zaduhe, pritiska u prsima i kašlja. Ovi su napadaji obično udruženi s difuznom varijabilnom opstrukcijom dišnih putova koja je najčešće reverzibilna, bilo spontano ili uz liječenje. Navedena upala uzrokuje hiperreaktivnost dišnih putova na različite podražaje, a u nekih bolesnika rezultira trajnim morfološkim promjenama struktura dišnih putova što uzrokuje određeni stupanj ireverzibilne bronhoopstrukcije.

2. Dijagnoza

Dijagnoza astme temelji se na simptomima i dijagnostičkim postupcima. Spirometrijsko mjerenje plućne funkcije osnovna je metoda dijagnoze, procjene težine i praćenja liječenja astme. Spirometrijski se mjere razina bronhoopstrukcije i njezina reverzibilnost. Kriterij bronhoopstrukcije jest sniženje FEV_1 ispod 80% od očekivanoga, uz snižen omjer FEV1/FVC. Dijagnostičku važnost ima dokaz reverzibilnosti bronhoopstrukcije (porast FEV_1 ≥12% i >200 mL) nakon udisanja salbutamola (15–20 minuta). Odsutnost reverzibilnosti ne isključuje astmu. U dijagnozi i praćenju astme može poslužiti i kućno mjerenje dnevne varijabilnosti vršnog ekspiracijskog protoka zraka (PEF). Dijagnostičku važnost ima večernji PEF ≥10% u odnosu na jutarnji (≥20% u bolesnika koji rabi bronhodilatator). U dijagnostici se još izvode specifični (alergen) i nespecifični (metakolin, histamin) bronhoprovokacijski testovi.

2.1. Podjela prema težini bolesti

Podjela prema težini bolesti temelji se na prepoznatljivim simptomima i nalazu plućne funkcije prije primijenjenog liječenja (tablica 1). Stupanj težine određuje se prema najlošijem parametru. Svakom stupnju bolesti primjerena je određena razina liječenja.

U situaciji kada bolesnik uzima lijekove za astmu, određivanje stupnja težine bolesti je složeniji postupak. Tada se preporučuje, na temelju nalaza plućne funkcije i procjene simptoma, odrediti stupanj kontrole bolesti, a liječenje prilagoditi utvrđenom stupnju. U procjeni simptoma koristan je validirani upitnik o kontroli astme (ACT, *Asthma control test* Američkoga pulmološkog društva).

Tablica 1. *Podjela astme prema stupnju težini u neliječenih bolesnika*
Table 1. *Asthma classification (severity-based) in untreated patients*

Stupanj astme Asthma grade	Dnevni simptomi Daytime symptoms	Noćni simptomi Night-time symptoms	Plućna funkcija Pulmonary function
1. stupanj/grade I Povremena /intermittent	<1 × tjedno ili bez simptoma /<1 × weekly or without symptoms	≤2 × mjesečno /≤2 × monthly	FEV1 ili/or PEF: ≥80%, PEF varijabilnost <20% /≥80%, PEF variability <20%
2. stupanj/grade II Blaga trajna /mild persistent	≥1 × tjedno ali <1 × dnevno ≥1 × weekly but <1 × daily	>2 × mjesečno />2 × monthly	FEV1 ili/or PEF: ≥80%, PEF varijabilnost 20–30% /≥80%, PEF variability 20–30%
3. stupanj/grade III Umjerena trajna /moderate persistent	Svakodnevni, svakodnevno udisanje salbutamola/Every day, everyday salbutamol inhalation	>1 × tjedno >1 × weekly	FEV1 ili/or PEF: 60–80%, PEF varijabilnost >30% /60–80%, PEF variability >30%
4. stupanj/grade IV Teška trajna /severe persistent	Trajni, ograničena fizička aktivnost /Continual, limited physical activity	česti/frequent	FEV1 ili/or PEF: ≤60%, PEF varijabilnost >30% /≤60%, PEF variability >30%

3. Ciljevi liječenja astme

Cilj liječenja astme je potpuna kontrola bolesti. To znači nestanak simptoma, postizanje i održavanje maksimalne plućne funkcije, smanjenje broja i težine egzacerbacija, postizanje najbolje kvalitete života oboljeloga, smanjenje morbiditeta i mortaliteta te sprječavanje nastanka trajnog oštećenja plućne funkcije. Sve navedeno treba postići uz minimalne nuspojave liječenja.

4. Prevencija astme

Mjere primarne prevencije astme provode se prenatalno i u prvim godinama života. Izloženost duhanskom dimu i produktima izgaranja duhana u prenatalnom periodu i u prvim godinama života djeteta povećava rizik od ranog piskanja (razina dokaza A). Utjecaj prenatalne ekspozicije alergenima (bez obzira na vrijeme ekspozicije, vrstu i koncentracije alergena) jest dvojben, a provedba dijetetskih mjera u trudnoći radi prevencije alergijskih bolesti u djeteta se ne preporučuje (razina dokaza A). Izbjegavanje proteina kravljeg mlijeka, jaja i ribe u prehrani dojenčeta, kao i dužina dojenja, te prehrana majke tijekom laktacije, nemaju preventivni učinak na pojavu alergijskih bolesti dišnih putova (razina dokaza A). Podaci o značenju izloženosti inhalacijskim alergenima u prvim godinama života su kontradiktorni. Manja izloženost alergenima grinja iz kućne prašine u ranome postnatalnom periodu smanjuje rizik od senzibilizacije i pojave ranih simptoma astme (razina dokaza A). Djeca koja odrastaju u okolišu s većom koncentracijom bakterijskih antigena rjeđe obolijevaju od astme (higijenska hipoteza) (razina dokaza B). Probiotici ne utječu na pojavu astme (razina dokaza B). Sekundarna prevencija astme provodi se u osoba koje su senzibilizirane na okolišne alergene, ali nisu oboljele od astme. Antihistaminici u neke djece s atopijskim dermatitisom smanjuju rizik od pojave astme (razina dokaza B), a specifična imunoterapija smanjuje rizik od astme u djece sa simptomima alergijskog rinokonjunktivitisa (razina dokaza B). Tercijarna prevencija astme znači prevenciju pogoršanja bolesti i učestalosti egzacerbacija astme. Skupe i kompliciranе mjere kontrole unutarnjeg okoliša radi smanjenja koncentracije alergena grinja, kućnih ljubimaca i spora plijesni korisne su (razina dokaza B). Izbjegavanje izlaganja duhanskom dimu (aktivno i pasivno pušenje) treba preporučiti svim bolesnicima s astmom jer smanjuje učestalost i težinu simptoma, potrebu za simptomatskim lijekovima te poboljšava učinak protuupalne terapije (razina dokaza B).

5. Liječenje stabilne bolesti

Naputci navedeni u daljnjem tekstu olakšavaju terapijske odluke i pridonose ujednačenom liječenju astme, i to lijekovima za koje postoje čvrsti dokazi učinkovitosti. Astma je heterogena bolest s velikim individualnim razlikama u manifestacijama i odgovoru na primijenjeno liječenje,[7–9] pa se nalaže pristup koji akceptira te razlike. Terapijske odluke kliničara trebaju se temeljiti na poznavanju prirodnog tijeka bolesti, mehanizama djelovanja pojedinih lijekova, ali i razumijevanju stanja, želja i mogućnosti samog bolesnika. Sukladno tomu bolesnik može i treba aktivno sudjelovati u liječenju svoje bolesti,[10,11] a liječnik je dužan poticati i kontrolirati njegovu suradljivost te omogućiti redovito praćenje uspjeha liječenja[12] (razina dokaza B).

5.1. Nefarmakološko liječenje

U bolesnika s alergijskom astmom specifična imunoterapija (SIT) ima koristan terapijski učinak, smanjuje intenzitet, trajanje i učestalost simptoma, potrebu za lijekovima i poboljšava bronhalnu hiperreaktivnost (razina dokaza A). Učinak je bolji u monosenzibiliziranih bolesnika.[13] Ovi se podaci odnose na supkutanu primjenu imunoterapije, dok su podaci o učinkovitosti oralne, inhalacijske, intranazalne ili sublingvalne primjene značajno oskudniji. Prije provođenja imunoterapije treba razmotriti omjer koristi i potencijalnog rizika liječenja (razina dokaza A). Kontrola okoliša radi smanjenja koncentracije alergena i onečišćenja zraka te izbjegavanje poznatih pokretača astme koristan su čimbenik uspješnog liječenja astme[14,15] (razina dokaza B) osobito u kombinaciji s farmakološkim liječenjem (razina dokaza A). Nije dokazan učinak dijetetskih mjera na tijek i težinu astme kao ni koristan učinak uređaja za ionizaciju, filtriranje ili ovlaživanje/sušenje zraka u kući.[16] Nema dovoljno dokaza da bi se alternativne i komplementarne metode liječenja (homeopatija, akupunktura, herbalni preparati) preporučile u liječenju astme.

5.2. Farmakološko liječenje

Astmu karakterizira trajno prisutna upala dišnih putova i promjenjivo suženje dišnih putova (razina dokaza A). Sukladno ovim postavkama lijekovi za astmu dijele se na simptomatske (bronhodilatatori) i temeljne (protuupalni). Kombiniranjem ovih lijekova u većine bolesnika može se postići dobra ili potpuna kontrola bolesti. Radi brzog uklanjanja simptoma rabe se simptomatski lijekovi, i to ugl. simpatikomimetici (selektivni $beta_2$-agonisti) brzog i kratkog djelovanja (SABA) (razina dokaza A). U našim prilikama to je salbutamol za uporabu po potrebi.

Treba istaknuti potrebu dugotrajnoga protuupalnog liječenja u svim oblicima trajne astme, često i nakon nestanka simptoma bolesti (razina dokaza A). Dokazano je da se pokazatelji aktivnosti upalne reakcije kontinuirano poboljšavaju primjenom protuupalnih lijekova u periodu dužem od godine dana (razina dokaza A). Inhalacijski glukokortikoidi (ICS) najučinkovitiji su protuupalni lijekovi u liječenju astme[17–19] (razina dokaza A). Njihova primjena omogućuje dobru kontrolu bolesti i vjerojatno sprječava gubitak plućne funkcije karakterističan za neadekvatno liječene bolesnike (razina dokaza B). Iz praktičnih razloga važno je poznavati niske, srednje i visoke doze pojedinih ICS, kao i ekvipotentne doze različitih ICS.[20] Usporedne doze ICS dostupnih na našem tržištu navedene su na tablici 2.

Uz ICS, u liječenju astme se rabe i drugi protuupalni lijekovi od kojih je na našem tržištu dostupan antagonist leukotrijenskih receptora (LTRA) montelukast.[21] Ovaj se lijek rabi u monoterapiji blage trajne astme te kao dodatak ICS u

Tablica 2. *Ekvipotentne doze inhalacijskih glukokortikoida*
Table 2. *Equipotent doses of inhaled glucocorticoids*

IGK /IGC	Niska doza Low dose	Srednja doza Medium dose	Visoka doza High dose
beklometazon /beclomethasone	200–500	500–1000	>1000
budezonid /budesonide	200–600	600–1000	>1000
flutikazon /fluticasone	100–250	250–500	>500
ciklezonid /cyclesonide	80–160	160–320	>320

Legenda/Legend:
IGK/KGC – inhalacijski glukokortikoid/inhaled glucocorticoid

težim oblicima bolesti (razina dokaza A). Simpatikomimetici (bronhodilatatori) s produženim djelovanjem (LABA) dodaju se bolesnicima sa srednje teškom i teškom trajnom astmom[22] (razina dokaza A). Povećana ili trajna potreba za SABA, više od jedanput na tjedan, upućuje na lošu kontrolu bolesti i indicira promjenu primijenjene osnovne terapije. Monoterapija s LABA je apsolutno kontraindicirana u astmi jer može dovesti do slabljenja kontrole astme i do egzacerbacija opasnih za život (razina dokaza A).

5.2.1. Povremena astma

Ovaj oblik bolesti karakteriziraju relativno rijetki i blagi simptomi zbog čega u pravilu nije indicirana primjena temeljnih, protuupalnih lijekova. Dostatni su simpatikomimetici kratkog djelovanja (salbutamol) prilikom pojave simptoma, odnosno u njihovoj prevenciji (prije izlaganja poznatim pokretačima) (razina dokaza A). Brojna ispitivanja dokazuju aktivnu upalu u dišnim putovima i ove skupine bolesnika pa se sve češće raspravlja o opravdanosti primjene protuupalnih lijekova osobito radi prevencije remodeliranja bronha (razina dokaza C). Za sada ne postoji dovoljno dokaza za takav pristup, ali se preporučuje redovita kontrola plućne funkcije, uključujući bronhodilatacijski test i kod normalnog nalaza plućne funkcije te stalno praćenje razine kontrole bolesti (ACT), a kada je moguće, pratiti i objektivne pokazatelje upale (FeNO, bronhalna hiperreaktivnost, eozinofili u iskašljaju). U slučaju indikacije čini se oportunim procijeniti terapijski učinak protuupalnog liječenja tijekom 1–3 mjeseca. Drugi razlog za uvođenje trajnoga protuupalnog liječenja u ovakvih bolesnika je težina napadaja. Protuupalno liječenje je indicirano ako su napadaji, iako rijetki, teški (razina dokaza D).

5.2.2. Blaga trajna astma

U bolesnika s blagom trajnom astmom indicirana je primjena protuupalnih lijekova (razina dokaza A). Liječenje se preporučuje započeti niskim ili srednje visokim dozama ICS.[23] Alternativni izbor je montelukast (razina dokaza A). Pri odabiru treba imati na umu da ICS imaju snažniji protuupalni učinak te učinkovitije korigiraju sve parametre kontrole astme, osobito pokazatelje plućne funkcije, broj egzacerbacija i potrebu za simptomatskim lijekovima (razina dokaza A). Montelukast ima slabiji protuupalni učinak, djelotvoran je u značajno manjeg broja bolesnika (razina dokaza A). Primjena montelukasta je jednostavnija,[24] a nuspojave su rjeđe[25] (razina dokaza A). U slučaju primjene ICS čini se primjerenijim započeti liječenje srednjim dozama lijeka (razina dokaza A). Pri kontrolnim pregledima, u razmacima od 3 mjeseca, preporučuje se sukladno stupnju kontrole sniziti dozu lijeka na najnižu koja održava potpunu kontrolu bolesti. ICS dostupni na našem tržištu imaju u ekvipotentnim dozama sličan terapijski profil (razina dokaza A). U blagoj trajnoj astmi nije indicirano započeti liječenje kombinacijom lijekova. Potpunu kontrolu bolesti treba pokušati postići i održati monoterapijom prema navedenim naputcima[26] (razina dokaza A).

5.2.3. Umjerena trajna astma

U ovom obliku astme liječenje se započinje kombinacijom srednjih doza ICS i simpatikomimetika dugog djelovanja (LABA) (razina dokaza A). Ovaj oblik liječenja učinkovitiji je i sigurniji od monoterapije visokim dozama ICS. Kao zamjena za LABA u kombinacijskom liječenju mogu se rabiti peroralni teofilinski preparati ili montelukast.[27,28] Kombinacija ICS i LABA učinkovitija je nego kombinacija ICS s teofilinom (razina dokaza B) ili montelukastom (razina dokaza A) u svim aspektima praćenja bolesti, poglavito nalazima plućne funkcije, broju egzacerbacija i potrebi za simptomatskim lijekovima. Kombinacije flutikazona i salmeterola te budezonida i formoterola imaju sličan terapijski profil (razina dokaza A). Preporučuje se kombinaciju ICS i LABA dati u jednom raspršivaču.[29] Ovakav način primjene povećava suradljivost bolesnika[30] te onemogućuje potencijalno opasnu primjenu LABA kao monoterapije. U umjerenoj trajnoj astmi cilj liječenja je potpuna kontrola bolesti uz primjenu srednjih doza ICS uz kombinaciju ili bez kombinacije s LABA ili LTRA. Ako to nije moguće postići, cilj nam je postizanje dobre kontrole bolesti kombiniranim liječenjem.

5.2.4. Teška trajna astma

Liječenje ovog oblika astme obično zahtijeva dnevnu primjenu više temeljnih lijekova. Kombinacija ICS (u visokoj dozi) i LABA temelj je liječenja trajne teške astme[31] (razina dokaza A). Bolju je kontrolu moguće postići primjenom ICS 4 puta na dan umjesto uobičajene primjene 2 puta na dan (razina dokaza A). U slučaju neadekvatne kontrole bolesti dodaju se sustavni glukokortikoidi kao dugotrajna terapija u najnižoj mogućoj dozi (5 mg/dan) prednizolona ili ekvivalenta kao jednokratna jutarnja doza kako bi se smanjile sustavne nuspojave[32,33] (razina dokaza A). Može se procijeniti uvođenje antikolinergika,[34] teofilina (razina dokaza B) i antileukotrijena iako ne postoje dokazi da ovi lijekovi imaju dodatni terapijski učinak (razina dokaza B). Cilj liječenja je postići dobru kontrolu bolesti i što manji broj teških egzacerbacija te minimalizirati potrebu za primjenom sustavnih glukokortikoida. Za postizanje tog cilja opravdano je primijeniti trajno visoke doze ICS (razina dokaza A). Dokazano je da flutikazon u dozi višoj od 2.000 μg/dan može značajno smanjiti potrebu za sustavnim glukokortikoidima te smanjiti njihove nuspojave[35] (razina dokaza A). I u ovih bolesnika preporučuje se primjena ICS i LABA u jednom raspršivaču (razina dokaza B). U bolesnika s alergijskom srednje teškom i teškom astmom valja razmotriti uporabu monoklonskog anti-IgE-protutijela (omalizumab) kao drugu liniju liječenja (razina dokaza A). Terapijske opcije koje omogućuju sniženje doze peroralnih glukokortikoida u bolesnika s teškom trajnom astmom uključuju troleandromicin, metotreksat (razina dokaza B), ciklosporin i soli zlata.

5.3. Praćenje bolesnika

U bolesnika s astmom potrebno je redovito praćenje simptoma, plućne funkcije i stupnja kontrole astme (razina dokaza B) te nuspojava. Kod stabilne bolesti kontrola se preporučuje u intervalima ne kraćim od 3 mjeseca. Rjeđe kontrole značajno smanjuju suradnju bolesnika i obično rezultiraju lošijom kontrolom bolesti (razina dokaza B). U slučaju potpune kontrole (ACT=25 i spirometrija u granicama očekivanih vrijednosti) u trajanju od 3 do 6 mjeseci može se pokušati postupno smanjivanje terapije (razina dokaza D). U nejasnim slučajevima može se tražiti mjerenje bronhalne reaktivnosti (razina dokaza D). Ako se bolesnik liječi kombinacijom ICS i LABA, treba izostaviti LABA te nastaviti liječenje jednakom dozom ICS u monoterapiji (razina dokaza D). U tom je slučaju moguća daljnja oprezna redukcija doze ICS. Pitanje prekidanja protuupalne terapije, osobito u bolesnika sa srednje teškom trajnom astmom (u onih s teškom trajnom to u pravilu nije moguće) još je uvijek predmet diskusije. Preporučuje se postupno snižavanje do minimalne doze održavanja, evtl. do primjene jedanput na dan.

Kod odluke o prekidu protuupalnog liječenja savjetuje se objektivan pokazatelj kontrole upale (normalizacija broja eozinofila u iskašljaju, normalan nalaz NO u izdahnutom zraku, normalna reaktivnost bronha i sl.) (razina dokaza D). Ove parametre valja kontrolirati unutar nekoliko tjedana nakon izostavljanja protuupalnih lijekova, te u slučaju pogoršanja ovih nalaza, čak i u odsutnosti simptoma, ponovno uvesti temeljne lijekove (razina dokaza D). Ako tijekom redukcije doze ICS dođe do gubitka kontrole bolesti, potrebno je intenzivirati terapiju do razine uz koju je bolest bila pod kontrolom. Za uspješno liječenje astme nužno je i otkrivanje i liječenje pridruženih bolesti. Najčešća bolest pridružena astmi jest alergijski rinitis koji se nalazi kod do 75% oboljelih od astme. Iako aktivni alergijski rinitis pogoršava simptome astme, nema sigurnih dokaza da liječenje alergijskog rinitisa značajno pridonosi boljoj i uspješnijoj kontroli astme (razina dokaza A). U bolesnika s rinitisom i astmom potrebno je primijeniti maksimalno učinkovito liječenje na obje razine[36,37] (razina dokaza A).

6. Liječenje egzacerbacija

Do akutnog pogoršanja astme najčešće dolazi zbog kontakta s visokim koncentracijama alergena, infekcije (najčešće virusne), napora ili aeroonečišćenja. Akutno pogoršanje može biti posljedica neadekvatnog liječenja protuupalnim lijekovima. Ono može nastati postepeno, za nekoliko dana ili naglo, u nekoliko sati. Odluku o načinu liječenja i potrebi hospitalizacije donosimo na osnovi procjene težine egzacerbacije (tablica 3).

Egzacerbacije astme treba liječiti kratkotrajnom primjenom sustavnih kortikosteroida jer oni smanjuju težinu pogoršanja, duljinu liječenja i potrebu za simpatikomimeticima[38] (razina dokaza A). Primjenu sustavnih glukokortikoida treba započeti što prije. Primjena ovih lijekova tijekom prvog sata pogoršanja značajno smanjuje potrebu za hospitalizacijom (razina dokaza B). Ovaj povoljni učinak veći je u težim egzacerbacijama i u bolesnika koji inače ne uzimaju peroralne glukokortikoide.

Doze niže od 80 mg metilprednizolona pokazale su se dovoljnima. Veće doze ne daju dodatni terapijski učinak, a povećavaju rizik od nuspojava[39] (razina dokaza B). Peroralna primjena jednako je učinkovita kao i sustavna (razina dokaza B). Uporaba ICS nije indicirana u akutnim pogoršanjima astme.[39–41] Uz sustavne glukokortikoide, u teškim egzacerbacijama preporučuje se kontinuirana primjena inhalacijskih simpatikomimetika jer je taj način primjene učinkovitiji od intermitentne primjene,[42] siguran je i dobro se podnosi. Nema dokaza prednosti iv. primjene simpatikomimetika u odnosu na inhalacijske.[43] Magnezij sulfat ($MgSO_4$) u dozi od 1,2 do 2 g iv./20 min. može se primijeniti kod teškog napadaja astme, i to kod bolesnika koji ne reagiraju na standardnu terapiju. Inhalacijska primjena magnezija nije se pokazala učinkovitom (razina dokaza C).

7. Liječenje astme u trudnica

Astma nije kontraindikacija za trudnoću. U trudnica s loše reguliranom umjerenom i teškom trajnom astmom češći su preeklampsija i prijevremeni porod, a učestaliji su i perinatalni mortalitet i niža porođajna težina novorođenčeta.[44] Iako su egzacerbacije astme u trudnoći češće u žena s težom astmom, tijek astme u trudnoći ne može se pouzdano predvidjeti na temelju stupnja težine astme prije trudnoće.[45–47] Zbog toga su u trudnoći potrebne češće liječničke kontrole[48,49] (razina dokaza B). Primjena simpatikomimetika kratkog djelovanja u trudnoći je sigurna, ne postoje izvještaji o evtl. teratogenosti, a mogu se primijeniti i u laktaciji (razina dokaza B). U trajnim oblicima bolesti svakodnevna primjena ICS je prvi terapijski odabir[50–54] (razina dokaza B). Zbog najviše podataka o sigurnosti njihove primjene preporučuje se primjena budezonida[55–57] (razina dokaza B). Ako je astma prije trudnoće bila dobro regulirana nekim drugim ICS, u trudnoći ga ne treba mijenjati (razina dokaza C). U umjereno teškoj astmi propisuju se srednje visoke doze ICS, a po potrebi se dodaju LABA (ako se srednje visokim dozama ICS ne može postići zadovoljavajuća razina kontrole bolesti). Alternativno i uz oprez mogu se dodati i teofilini s produženim djelovanjem ili antileukotrijeni. U teškoj trajnoj astmi rabe se visoke doze ICS, a po potrebi i peroralni glukokortikoidi. U egzacerbaciji astme u trudnica rabe se SABA i sustavni glukokortikoidi, a osobita se pažnja posvećuje optimalnoj primjeni kisika radi prevencije hipoksemije ploda.

Tablica 3. *Inicijalna procjena težine egzacerbacije*
Table 3. *Initial assessment of asthma exacerbation severity*

	Blaga Mild	Umjerena Moderate	Teška[1] Severe
Iscrpljenost /Exhaustion	Ne/No	Ne/No	Da uz paradoksne pokrete prsnog koša Yes, with paradoxical chest wall movement
Govor u ... /Speech in…	rečenicama /sentences	frazama /phrases	riječima /words
Puls/Pulse rate	<100/min	100–120/min	>120/min[2]
Paradoksni puls Paradoxical pulse	nije izražen <10 mmHg /not marked <10 mmHg	može biti izražen 10–25 mmHg /can be marked 10–25 mmHg	često izražen >25 mmHg[3] /often marked >25 mmHg[3]
Centralna cijanoza Central cyanosis	Nema je /No	Može postojati /Possible	Skoro uvijek prisutna /Almost always
Intenzitet piskanja Wheeze intensity	Varijabilan /Variable	Umjereno jak do jak /Moderate to severe	Često tišina /Often silence
PEF	>75%	50–75%	<50% ili <100 L/min[4]
Pulsna oksimetrija (HbO_2) /Pulse oximetry	>95%	92–95%	<92%[5]
Acidobazni status /Acide-base status	Nije potreban /Not needed	Ukoliko je loš odgovor na početno liječenje If poor response to initial treatment	Da[6]/Yes

[1] Bilo koji od ovih parametara ukazuje na tešku egzacerbaciju /Any of these parameters point to severe exacerbation
[2] Moguća bradikardija neposredno prije respiracijskog aresta /Possible bradycardia immediately before respiratory arrest
[3] Nepouzdan znak opstrukcije, ukoliko ga nema može značiti i umor muskulature /Unreliable sign of obstruction, if not present it can mean muscle fatigue
[4] Često ga nije moguće učiniti/Often it cannot be done
[5] Mjerenje HbO_2 je važno jer neki bolesnici ne izgledaju cijanotični /HbO_2 measurement is important because some patients do not appear cyanotic
[6] $PaCO_2$>50 mm Hg ili PaO2<60 mm Hg ukazuju na zatajivanje disanja /$PaCO_2$>50 mm Hg or PaO_2<60 mm Hg point to respiratory failure

Rasprava

Skupina stručnjaka okupljena pri Hrvatskome pulmološkom društvu izradila je Nacionalne smjernice za liječenje astme koristeći se međunarodno prihvaćenom znanstvenom

metodologijom.[58] Prema saznanju autora ovo su prve smjernice izrađene na rečeni način u Republici Hrvatskoj. Radna verzija Smjernica u više navrata izložena je medicinskoj javnosti na konstruktivne i utemeljene sugestije pri čemu je zamijećena potreba za pojednostavnjenjem i većom preciznosti navedenih tvrdnji, a što je u daljnjem postupku i učinjeno.

Članovi Radne skupine smatraju izradu nacionalnih smjernica potrebnom iz više razloga. Postojanje i primjena nacionalnih smjernica pridonose ujednačavaju dijagnostičkih i terapijskih postupaka te povećavaju kvalitetu zdravstvene zaštite. Naime, u kvalitetnoj zdravstvenoj zaštiti provode se samo medicinski postupci s dokazanom kliničkom učinkovitosti. Postupci za koje to ne vrijedi ne uvode se u kliničku praksu ili se iz nje izostavljaju. Ovaj stav višestruko je potvrđen u literaturi. Balogh i sur. pokazali su da je uporaba kliničkih smjernica za liječenje prijeloma zdjelice smanjila smrtnost od ove bolesti pet puta.[59]

Pri donošenju dijagnostičkih i terapijskih naputaka strukovne udruge imaju najveću važnost. Od 1999. god. u Velikoj Britaniji djeluje Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, NICE).[60] Stavovi koje predlaže NICE, tj. sadržaj njihovih smjernica neovisni su o zdravstvenoj administraciji, a zasnivaju se na stavovima pojedinih strukovnih udruženja. Premda ministar zdravstva Velike Britanije ima pravo predložiti administraciji da ne prihvati te stavove, to se do sada nije dogodilo.

Prihvaćanje smjernica i njihova primjena lakši su kada u njihovoj izradi sudjeluju lokalni stručnjaci. Takav dokument u pravilu akceptira lokalne ekonomske, kulturne i tradicijske značajke te ima znatno veće izglede za široku implementaciju. Konačno, nacionalne smjernice trebaju odrediti i pravno-medicinski okvir u prosudbi primjerenosti određenog medicinskog ili dijagnostičko-terapijskog postupka te omogućiti veću sigurnost liječniku-praktičaru u odabiru dijagnostičkog postupka i načina liječenja.

Iznesene nacionalne smjernice temelje se na suvremenim znanstvenim dokazima i posljednjoj reviziji smjernica GINA. Ovi podaci razrađeni su i predloženi na način za koji autori vjeruju da je primjenjiv u svakodnevnoj liječničkoj praksi. Ako je točna tvrdnja da će se smjernice uspješnije implementirati ako su utemeljene na kvalitetnim dokazima, ako nisu kontroverzne u svom sadržaju, ako su kompatibilne sa stavovima liječnika koji ih provode te ako su jasno i precizno napisane,[61] onda valja pretpostaviti da će predložene Smjernice imati dobru budućnost.

Izrada Smjernica samo je prvi korak prema podizanju kvalitete liječenja astme. Nakon tiskanja ovog dokumenta potrebno je odabrati optimalan način njihove implementacije. Stručna literatura sugerira distribuciju tiskanih edukacijskih materijala tijekom kratkih radnih sastanaka s krajnjim korisnicima njihova sadržaja.[62] Nakon toga potrebno je procijeniti uspješnost implementacije Smjernica i njihovu učinkovitost. Proces uspješne primjene Smjernica usko je vezan uz suradljivost liječnika i ostalih subjekata uključenih u sustav zdravstvene skrbi.

Radna skupina planira redovito, najmanje jedanput u petogodišnjem periodu, prilagoditi sadržaj postojećih Smjernica u skladu s recentnim znanstvenim saznanjima. U slučaju osobito važnih novosti i otkrića, korekcija će se provesti i prije navedenog roka.

LITERATURA

1. *Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J.* (GOAL Investigators Group). Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. Am J Respir Crit Care Med 2004;170: 836–44.
2. *Herrin J, Etchason JA, Kahan JP, Brook RH, Ballard DJ, Kerr L.* Effect of panel composition on physician ratings of appropriateness of abdominal aortic aneurysm surgery: elucidating differences between multispecialty panel results and specialty society recommendations. Health Policy 1997;42:67–81.
3. *Shekelle PG, Woolf H, Eccles M, Grimshaw J.* Clinical guidelines: Developing Guidelines. Br Med J 1999;318:593–596.
4. *Korolija D, Sauerland S, Wood-Dauphinée S.* Review article: Evaluation of quality of life after laparoscopic surgery. Evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery. Surg Endosc 2004;18:879–97.
5. *Sackett DL, Strauss DE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB.* Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM, 2 izd. London: Churchill Livingstone; 2000, str. 25–6.
6. *van Rensen E, Sont J, Evertse C.* Bronchial CD_8 cell infiltrate and lung function decline in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;172: 837–41.
7. *Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP.* Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of $beta_2$ adrenoceptor polymorphism. Thorax 2000;55:762–7.
8. *Israel E, Chinchilli VM, Ford JG.* Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. Lancet 2004;364:1505–12.
9. *Iannuzzi MC, Maliarik M, Rybicki B.* Genetic polymorphisms in lung disease: bandwagon or breakthrough? Respir Res 2002;3:15.
10. *Toelle BG, Ram FSF.* Written individualised management plans for asthma in children and adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD002171.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD002171.pub2.
11. *Powell H, Gibson PG.* Options for self-management education for adults with asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD004107. DOI: 10.1002/14651858.CD004107.
12. *Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL.* Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1997, Issue 4. Art. No.: CD000409. DOI: 10.1002/14651858.CD000409.
13. *Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.* Allergen immunotherapy for asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.
14. *Götzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML.* House dust mite control measures for asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD001187.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001187.pub2.
15. *Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M.* Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002989. DOI: 10.1002/14651858.CD002989.
16. *Singh M, Bara A, Gibson P.* Humidity control for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003563. DOI: 10.1002/14651858.CD003563.
17. *Adams N, Bestall J, Jones P.* Inhaled budesonide at different doses for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2. Art. No.: CD003271. DOI: 10.1002/14651858.CD003271.
18. *Adams N, Bestall J, Jones PW.* Inhaled budesonide for chronic asthma in children and adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4. Art. No.: CD003274. DOI: 10.1002/14651858.CD003274.
19. *Adams N, Bestall JM, Jones PW.* Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD003534. DOI: 10.1002/14651858.CD003534.
20. *Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW.* Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma in adults and children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD002310.pub3. DOI: 10.1002/14651858.CD002310.pub3.
21. *Jayaram L, Pizzichini E, Lemiere C.* Steroid naive eosinophilic asthma: anti-inflammatory effects of fluticasone and montelukast. Thorax 2005; 60:100–5.
22. *EH Walters, Walters JAE, Gibson, MDP.* Long-acting beta agonists for stable chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD001385. DOI: 10.1002/14651858.CD001385.
23. *Powell H, Gibson PG.* High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD004109.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004109.pub2.
24. *Breekveldt-Postma NS, Gerrits CM, Lammers JW.* Persistence with inhaled corticosteroid therapy in daily practice. Respir Med 2004;98: 752–9.
25. *Diamant Z, van der Molen T.* Treating asthma: is there a place for leukotriene receptor antagonists? Respir Med 2005;99:655–62.
26. *Powell H, Gibson PG.* Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. Thorax 2005;60:93–4.

27. *Ducharme F, Schwartz Z, Kakuma R.* Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003133.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003133.pub2.
28. *Ram FSF, Cates CJ, Ducharme FM.* Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD003137.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub2.
29. *Lipworth BJ, Fardon TC.* Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. J Allergy Clin Immunol 2004;113:78.
30. *Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R.* Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? Eur Respir J 2005;26:819–828
31. *Walters EH, Walters J, Gibson P, Jones PW.* Inhaled short acting beta2-agonist use in chronic asthma: regular versus as needed treatment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD001285. DOI: 10.1002/14651858.CD001285.
32. *Mash B, Bheekie A, Jones PW.* Inhaled versus oral steroids for adults with chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002160. DOI: 10.1002/14651858.CD002160.
33. *Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G.* Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003537. DOI: 10.1002/14651858.CD003537.
34. *Westby M, Benson M, Gibson P.* Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD003269.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003269.pub2.
35. *Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA , Bota GW.* Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD000195. DOI: 10.1002/14651858.CD000195.
36. *Taramarcaz P, Gibson PG.* Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD003570. DOI: 10.1002/14651858.CD003570.
37. *Cruz A.* The »united airways« require an holistic approach to management. Allergy 2005;60:871–4.
38. *Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW.* Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002178. DOI: 10.1002/14651858.CD002178.
39. *Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH.* Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD002308. DOI: 10.1002/14651858.CD002308.
40. *Harrison TW, Oborne J, Newton S, Tattersfield AE.* Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. Lancet 2004;363:271–5.
41. *Edmonds ML, Camargo CA Jr, Brenner BE, Rowe BH.* Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3. Art. No.: CD002316. DOI: 10.1002/14651858.CD002316.
42. *Camargo CA Jr, Spooner CH, Rowe BH.* Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD001115. DOI: 10.1002/14651858.CD001115.
43. *Cates CJ, Bara A, Crilly JA, Rowe BH.* Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD000052. DOI: 10.1002/14651858.CD000052.
44. *Triche EW, Saftlas AF, Belanger K.* Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. Obstet Gynecol 2004;104:585–93.
45. *Gluck JC.* The change of asthma course during pregnancy. Clin Rev Allergy Immunol 2004;26:171–80.
46. *Kwon HL.* Effect of pregnancy and stage of pregnancy on asthma severity: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2004;190:1201–10.
47. *Schatz M, Dombrowski MP, Wise R.* Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. J Allergy Clin Immunol 2003;112:283–8.
48. *Beckmann CA.* The effects of asthma on pregnancy and perinatal outcomes. J Asthma 2003;40:171–80.
49. *Blaiss MS.* Managing asthma during pregnancy. The whys and hows of aggressive control. Postgrad Med 2004;115:55–8.
50. *NAEPP Expert Panel Report.* Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacological treatment – update 2004. J Allergy Clin Immunol 2005;115:34–46.
51. *Namazy JA, Schatz M, Long L.* Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. J Allergy Clin Immunol 2004;113:427–32.
52. *Namazy JA.* Update in the treatment of asthma during pregnancy. Clin Rev Allergy Immunol 2004;26:139–48.
53. *Norjavaara E, Gerhardsson de Verdier M.* Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. J Allergy Clin Immunol 2003;111:736–42.
54. *Schatz M, Dombrowski MP, Wise R.* The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. J Allergy Clin Immunol 2004;113: 1040–5.
55. *Bracken MB, Triche EW, Belanger K.* Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. Obstet Gynecol 2003;102:739–52.
56. *Dombrowski MP, Schatz M, Wise R.* Asthma during pregnancy. Obstet Gynecol 2004;103:5–12.
57. *Dombrowski MP, Schatz M, Wise R.* Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004;190:737–44.
58. *The AGREE Collaboration.* Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care 2003;12:18–23.
59. *Balogh Z, Caldwell E, Heetveld M, D'Amours S, Schlaphoff G, Harris I i sur.* Institutional practice guidelines on Managment of pelvic fracture-related hemodynamic instability: do they make a difference? J Trauma 2005;58:778–82.
60. *Rawlins M.* In pursuit of quality. The National Institute for Clinical Excellence. Lancet 1999;353:1079–82.
61. *Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H.* Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice. Br Med J 1998;317:858–61.
62. *Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale l i sur.* Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. Health Technol Assess 2004;8.