

**MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA**



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА**

**Instituția Medico-Sanitară Publică
Spitalul Clinic Republican**

ASTMUL BRONȘIC

Protocol clinic instituțional

Chișinău, 2009

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	3
PREFAȚĂ	3
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	3
A.1. Diagnostic.....	3
A.2. Codul bolii (CIM 10):.....	3
A.3. Utilizatorii	3
A.4. Scopurile protocolului	3
A.5. Data elaborării protocolului	3
A.6. Data reviziei următoare	3
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului	4
A.8. Definițiile folosite în document.....	4
A.9. Informație epidemiologică.....	5
B. PARTEA GENERALĂ	5
B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
B.2. Nivelul consultativ specializat (fiziopneumolog, alergolog).....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
B.3. Nivelul de staționar	6
C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	8
C 1.1. Algoritm diagnostic în astmul bronșic	8
C 1.2. Algoritm de tratament al AB în funcție de nivelul de control al bolii	9
C 1.3. Algoritm de tratament al exacerbărilor moderate, severe și status astmatic	10
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	11
C.2.1 Clasificarea astmului bronșic	11
C.2.2. Screening-ul AB.....	12
C.2.3. Conduita pacientului cu AB.....	12
C.2.3.1. Anamneza	13
C.2.3.2 Examenul fizic.....	13
C.2.3.3 Investigațiile paraclinice în astmul bronșic	15
C.2.3.4. Diagnosticul diferențial.....	16
C.2.3.5. Criteriile de spitalizare.....	17
C.2.3.6. Tratamentul	17
C.2.3.7. Supravegherea pacienților.....	21
C.2.4. Complicațiile astmului bronșic (subiectul protocoalelor separate).....	22
C.2.5. Stările de urgență.....	22
C.2.6. Forme particulare de AB.....	22
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	24
D1. Instituțiile de AMP.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
D2. Instituțiile consultativ-diagnostice	24
D3 Secțiile de terapie ale spitalelor raionale, municipale.....	25
D4 Secțiile de pneumologie ale spitalelor municipale și republicane	25
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	26
ANEXE	28
Anexa 1. Triggerii astmului bronșic	28
Anexa 2. Medicamentele antiastmatice.....	29
Anexa 3. Formular de consultație la medicul de familie pentru astm bronșic.....	30
Anexa 4. Ghidul pacientului cu Astm Bronșic	32
Anexa 5. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu astm bronșic	38
BIBLIOGRAFIE	38

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AB	astmul bronșic
AINS	antiinflamatorii nesteroidiene
BAAR	bacil alcool-acidorezistent
BPCO	bronhopneumopatie cronică obstructivă
CS	glucocorticosteroizi
CSI	glucocorticosteroizi inhalatori
CT/HRCT	tomografia computerizată / tomografie computerizată spiralată (<i>high resolution computed tomography</i>)
CV/VC	capacitatea vitală/ <i>vital capacity</i>
EcoCG	ecocardiografie
FCC	frecvența contracțiilor cardiace
FR	frecvența respirației
IgE	imunoglobulina E
IRA	insuficiență respiratorie acută
PaCO₂/ PaO₂	presiunea parțială a bioxidului de carbon/oxigenului în sângele arterial
PEF/	debitul expirator de vârf (<i>peak expiratory flow</i>)
SaO₂	saturația cu oxigen a sîngelui arterial sistemic
SATI	secția anestezie și terapie intensivă
VEMS/ FEV₁	volumul expirator maxim în prima secundă/ <i>forced expiratory volume in 1 sec</i>
B₂-A-DSA	β ₂ - agonist cu durată scurtă de acțiune

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Catedrei Medicină internă nr.1 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în colaborare cu Programul Preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare, finanțat de Guvernul SUA prin Corporația „Millenium Challenge Corporation” și administrat de Agenția Statelor Unite ale Americii pentru Dezvoltarea Internațională. Protocolul instituțional este elaborat în conformitate cu protocolul clinic național, ghidurile internaționale actuale privind astmul bronșic la persoanele.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic: Astm bronșic (persoane adulte)

Exemple de diagnostice clinice:

1. Astm bronșic atopic (extrinsec), intermitent, controlat
2. Astm bronșic nealergic (intrinsec), moderat persistent, parțial controlat. Emfizem pulmonar. IRII.
3. Astm bronșic asociat, persistent sever, necontrolat. Status astmaticus (23.03.07).
4. Astm bronșic aspirinic sever, necontrolat.

A.2. Codul bolii (CIM 10): J45-J46

A.3. Utilizatorii:

- policlinica consultativă republicană (medici alergologi);
- secțiile de boli interne SCR (medici boli interne);
- secția alergologie SCR (medici alergologi).

A.4. Scopurile protocolului

1. A spori proporția pacienților astmatici *cu diagnosticul de astm bronșic stabilit*
2. A spori *calitatea examinării clinice și paraclinice* a pacienților astmatici
3. A spori numărul de pacienți *la care astmul bronșic este controlat adecvat* în condițiile de ambulatoriu

A.5. Data elaborării protocolului: 2009

A.6. Data reviziei următoare: aprilie 2011

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
Dr. Victor Botnaru, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	șef Catedra Medicină internă nr.1, USMF „Nicolae Testemițanu”, Specialist principal internist al Ministerului Sănătății
Dr. Doina Rusu, doctor în medicină	asistent universitar, catedra Medicină Internă N1, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Larisa Procopișin, doctor în medicină, conferențiar-cercetător	șef laborator alergologie și imunologie clinică, IFP
Dr. Oxana Munteanu	asistent universitar, catedra Medicină Internă N1, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Elena Maximenco, MPH	expert local în sănătate publică, Programul preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare

A fost discutat și aprobat:

Catedra Medicină internă nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”

Consiliul Medical al SCR

A.8. Definițiile folosite în document

Astmul bronșic - inflamație cronică a căilor aeriene cu implicarea a numeroase celule (eozinofile, limfocite T, macrofage, mastocite, epiteliocite, fibre musculare netede *etc.*), și mediatori, care apare la indivizii cu susceptibilitate genetică și se manifestă prin obstrucție bronșică reversibilă parțial sau complet, spontan sau prin tratament și în care se manifestă sindromul de hiperreactivitate bronșică la stimuli variați. Din punct de vedere clinic astmul bronșic se manifestă prin accese de dispnee, tuse, *wheezing*.

Astmul bronșic extrinsec (alergic, atopic) - este forma de astm legată de sensibilizare la diverși alergeni (de origine vegetală, animală, mai rar produșii chimici). Este asociat cu antecedente personale sau familiale de boli alergice (rinită, urticarie, exemă).

Astmul bronșic intrinsec (nonalergic, idiopatic) - apare, de obicei la persoanele adulte, fără antecedente de boli alergice.

Astmul bronșic profesional - se dezvoltă în urma contactului la serviciu cu agenții sensibilizanti cunoscuți sau presupuși.

Astmul bronșic provocat de efort fizic - bronhospasmul apare în urma efortului fizic, de obicei peste 5-10 minute după întreruperea efortului (foarte rar în timpul efortului).

Astmul bronșic tusiv - o formă clinică particulară mai rară a astmului, în care simptomul dominant (uneori unic) este tusea neproductivă, chinuitoare („spastică”), cu evoluție recurentă și dominantă nocturnă.

Astmul bronșic aspirinic (astmul cu intoleranță la aspirină și AINS) - formă particulară de astm caracterizată prin exacerbarea bolii după administrarea de aspirină sau de alte AINS.

Exacerbarea astmului (atacul astmatic, acutizarea astmului) este o agravare progresivă a astmului în ore sau zile (repetarea crizelor la un interval mult mai scurt decât înaintea exacerbării sau agravarea simptomelor); substratul este reprezentat, în principal, de amplificarea procesului inflamator bronșic cu bronhospasm persistent și variabil.

Criza astmatică (accesul de astm) - apariția/agravarea bruscă (paroxistică) a simptomelor astmatice în absența sau prezența unui factor declanșator.

Persoane adulte - cele cu vârsta egală sau mai mare ca 18 ani.

Puls paradoxal - reprezintă reducerea la inspir a presiunii arteriale sistolice (măsurată cu tonometrul) cu mai mult de 10 mmHg (variația normală a presiunii arteriale în dependență de fazele respirației fiind ≤ 10 mmHg).

Reversibilitate - creșterea rapidă a VEMS (sau PEF), apărută peste câteva minute după inhalarea unui bronholic cu acțiune rapidă (de exemplu 200-400 μ g salbutamol) sau o ameliorare mai lentă a funcției pulmonare, ce apare peste câteva zile sau săptămâni după indicarea unui tratament de susținere adecvat (de exemplu CSI).

Starea de rău astmatic (termeni mai vechi: *astmul acut grav, răul astmatic, status asthmaticus, starea de „mal” astmatic*) reprezintă atât o complicație a astmului, cât și o formă specială de prezentare: un acces astmatic de o deosebită gravitate, de lungă durată, peste 24 ore (sau accese severe repetate care durează

mai multe ore), care nu răspunde la tratamentul bronhodilatator uzual, administrat în doze adecvate și care este însoțit de tulburări gazimetrice, cardiocirculatorii și neurologice.

Screening - examinarea populației în scop de evidențiere a unei patologii anumite.

Trigger (factor declanșator) – factor de risc pentru apariția acceselor astmatice.

Variabilitate - variația exprimării simptomelor și indicilor funcției pulmonare într-o anumită perioadă de timp.

Wheezing - respirația șuierătoare audibilă la distanță (în expir, uneori și în inspir).

A.9. Informație epidemiologică

Astmul este una dintre cauzele principale ale morbidității cronice și mortalității din întreaga lume. OMS estimează, că în lume sunt 300 milioane de persoane cu astm bronșic [10]. Astmul bronșic este mai frecvent în țările industrial dezvoltate, în special cele din Europa și America de Nord. Astmul este mai frecvent în copilărie (forma alergică) și după 40 ani (forma nonalergică). Incidența este de 3-6% din populația generală în toată lumea [6, 10]. Prevalența globală a astmului bronșic variază în diferite țări de la 1% la 18% [1, 6, 10]. Se estimează că astmul bronșic cauzează 250 000 de decese anual în lumea întreagă [10]. Rata mortalității în astm este apreciată în prezent între 2 și 4 cazuri la 100 000 populație pe an [1, 3, 6]. Se estimează că în Republica Moldova ar fi peste 160 mii de astmatici (aproximativ 4,0% din populație) [3].

B. PARTEA GENERALĂ

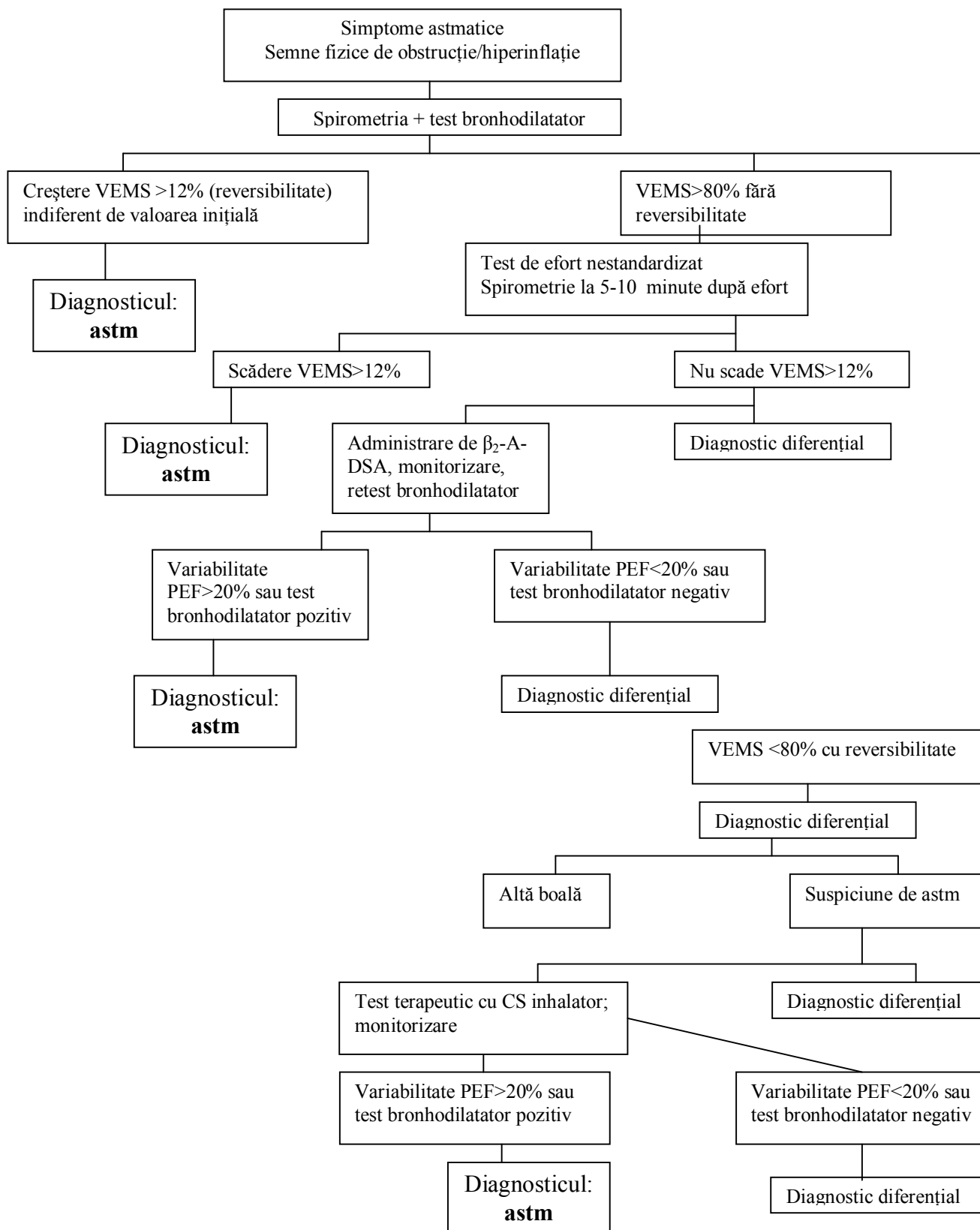
Descriere	Motivele	Pașii
B.2.1 Nivelul consultativ specializat alergolog		
2.1.1 Diagnostic Confirmarea diagnosticului de AB atopic și aprecierea nivelului de control al bolii C.2.3.1. - C.2.3.4. Algoritmul C.1.1.	Anamneza permite suspectarea AB atopic la persoanele cu antecedente personale sau familiale de boli alergice (rinită, urticarie, exemă) și simptome sugestive de obstrucție bronșică [2,3]. Sindromul fizic clasic de obstrucție bronșică reversibilă, este semnalat în majoritatea cazurilor [2,3]. PEF-metria permite aprecierea obstrucției bronșice atât în cabinetul medicului de familie, cât și la domiciliu de sine stătător [2,3]. La <i>spirografie</i> se va aprecia gradul și reversibilitatea obstrucției bronșice [2,3]. Testul cu β_2 -agonist (testul bronhodilatator) va completa spirografia [2,3].	Obligatoriu <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 9,10,11) • Examen fizic(caseta 12) • Examen paraclinic (caseta 14) ✓ Hemoleucograma ✓ Examenul general al sputei ✓ Puls-oximetria ✓ PEF-metria ✓ Spirografia ✓ Test cu bronhodilatator ✓ Testele cutanate cu alergeni (tabelul 4) ✓ ECG ✓ Examenul radiologic al cutiei toracice în 2 incidente (la vizita primară sau la suspectarea unei complicații) ✓ Analiza sputei la BAAR ✓ IgE totale și specifice • Diagnosticul diferențial (caseta 15, 16) • Evaluarea severității bolii și aprecierea nivelului de control (casetele 3, 4; tabelele 1, 2) Recomandat <ul style="list-style-type: none"> • Testele de provocare cu acetilcolină, metilcolină • Testul de efort
2.2.2 Tratament	<ul style="list-style-type: none"> • Micșorarea numărului de exacerbări [6]. 	munoterapia specifică (caseta 28, tabelul 6)

B.3. Nivelul de staționar		
Descriere	Motivele	Pașii
1. Spitalizarea	<ul style="list-style-type: none"> • Atingerea și menținerea controlului AB 	<p>Criterii de spitalizare în secții profil terapeutic general, pneumologie (raional, municipal):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AB parțial controlat și AB necontrolat • Crize severe • Dezvoltarea complicațiilor • Boli concomitente severe/avansate • Determinarea gradului de incapacitate de muncă <p>Secția SATI (Algoritm C.1.3) Secții Pneumologie, Alergologie (nivel republican)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cazurile în care nu este posibilă stabilirea diagnosticului și/sau controlul AB la nivelul raional (municipal)
2. Diagnostic		
Algoritm C.1.1.		
<p>2.1 Confirmarea diagnosticului de AB, aprecierea nivelului de control al bolii, evaluarea severității exacerbării</p> <p>C.2.3.1. - C.2.3.4.</p>	<p><i>Anamneza</i> permite suspectarea AB la persoanele cu simptome sugestive de obstrucție bronșică [2,3].</p> <p><i>Sindromul fizic</i> clasic de obstrucție bronșică reversibilă, este semnalat în majoritatea cazurilor [2,3].</p> <p><i>PEF-metria</i> permite aprecierea obstrucției bronșice atât în cabinetul medicului de familie, cât și la domiciliu de sine stătător [2,3].</p> <p>La <i>spirografie</i> se va aprecia gradul și reversibilitatea obstrucției bronșice [2,3].</p> <p><i>Testul cu β_2-agonist</i> (testul bronhodilatator) va completa PEF-metria și spirografia [2,3].</p>	<p>Obligatorii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 9, 10, 11) • Examen fizic (casetă 12) • Examen paraclinic (casetă 14) ✓ Hemoleucograma ✓ Pulsoximetria ✓ PEF-metria ✓ Spirografia ✓ Test cu bronhodilatator ✓ ECG ✓ IgE totale și specifice ✓ Examenul radiologic al cutiei toracice în 2 incidente (la vizita primară sau la suspectarea unei complicații) ✓ Analiza sputei la BAAR ✓ Analiza generală a sputei • Diagnosticul diferențial (casete 15,16) • Evaluarea severității bolii și aprecierea nivelului de control (casetele 3, 4, tabelele 1, 2) <p>Recomandate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronhosopia • EcoCG • *Body-pletismografia • Gazimetria sîngelui arterial • Evaluarea echilibrului acido-bazic • Consultațiile specialiștilor

		(neurolog, otorinolaringolog, nefrolog, endocrinolog, etc.) • Investigații la recomandarea specialiștilor
2.3. Confirmarea AB rezistent la tratament cu evidențierea cauzelor		Obligatoriu De atras atenția la: • Aderarea slabă la tratament • Eșec în modificarea stilului de viață • Utilizarea medicamentelor cu efect de bronhospasm • Diagnostic alternativ
<p>3. Tratament medicamentos C.2.3.6. <i>Exacerbarea astmului bronșic la orice treaptă a tratamentului în funcție de nivelul de control necesită tratamentul exacerbării în staționar (Algoritmul C.1.3) cu aprecierea ulterioară a nivelului de control și modificarea schemei de tratament conform treptei corespunzătoare (Algoritmul C 1.2)</i> <i>Severitatea exacerbării AB variază de la ușoară la extrem de severă cu risc vital și poate fi condiționată de un alergen sau de asocierea unei infecții virale.</i></p>		
4. Externarea cu îndrumarea la nivelul primar pentru tratament și supraveghere continuă		Obligatoriu Extrasul va conține: • Recomandări explicite pentru pacient Recomandări pentru medicul de familie (casetă 29)

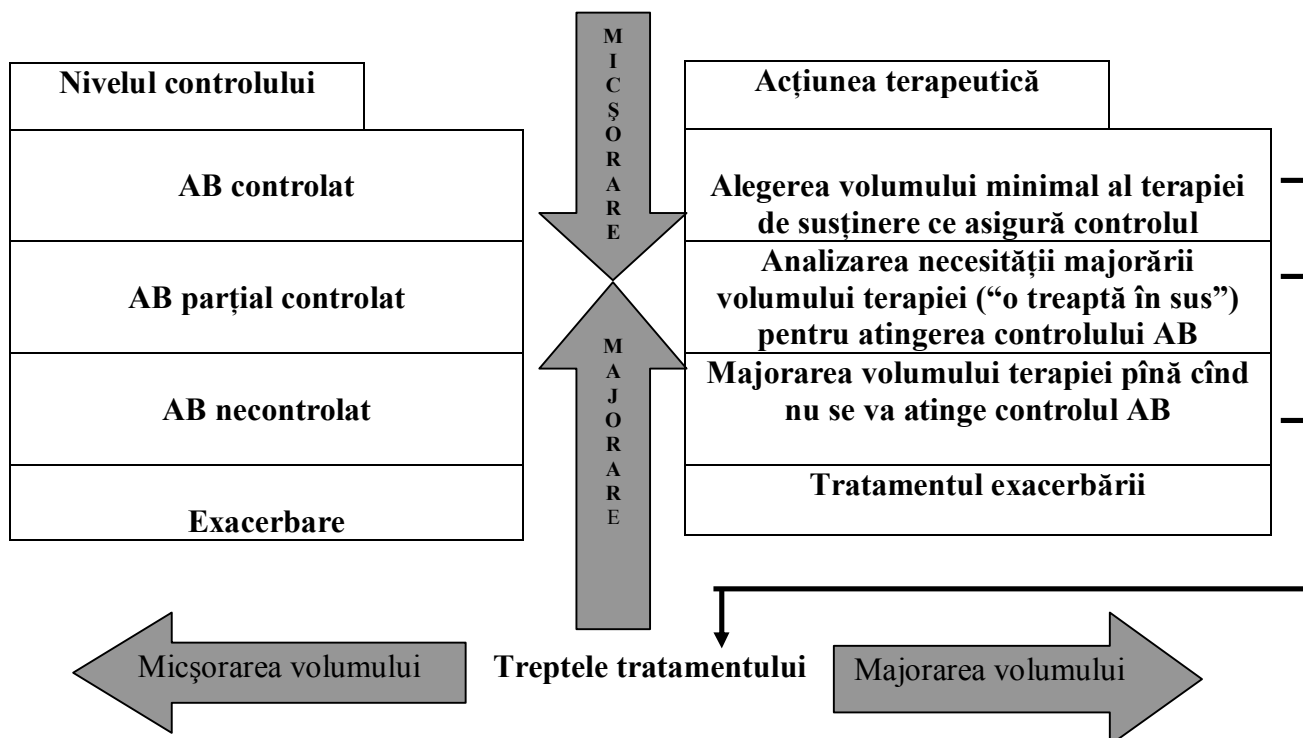
C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C 1.1. Algoritm diagnostic în astmul bronșic



Notă: Testele funcționale normale nu exclud diagnosticul de astm bronșic.

C 1.2. Algoritmul de tratament al AB în funcție de nivelul de control al bolii



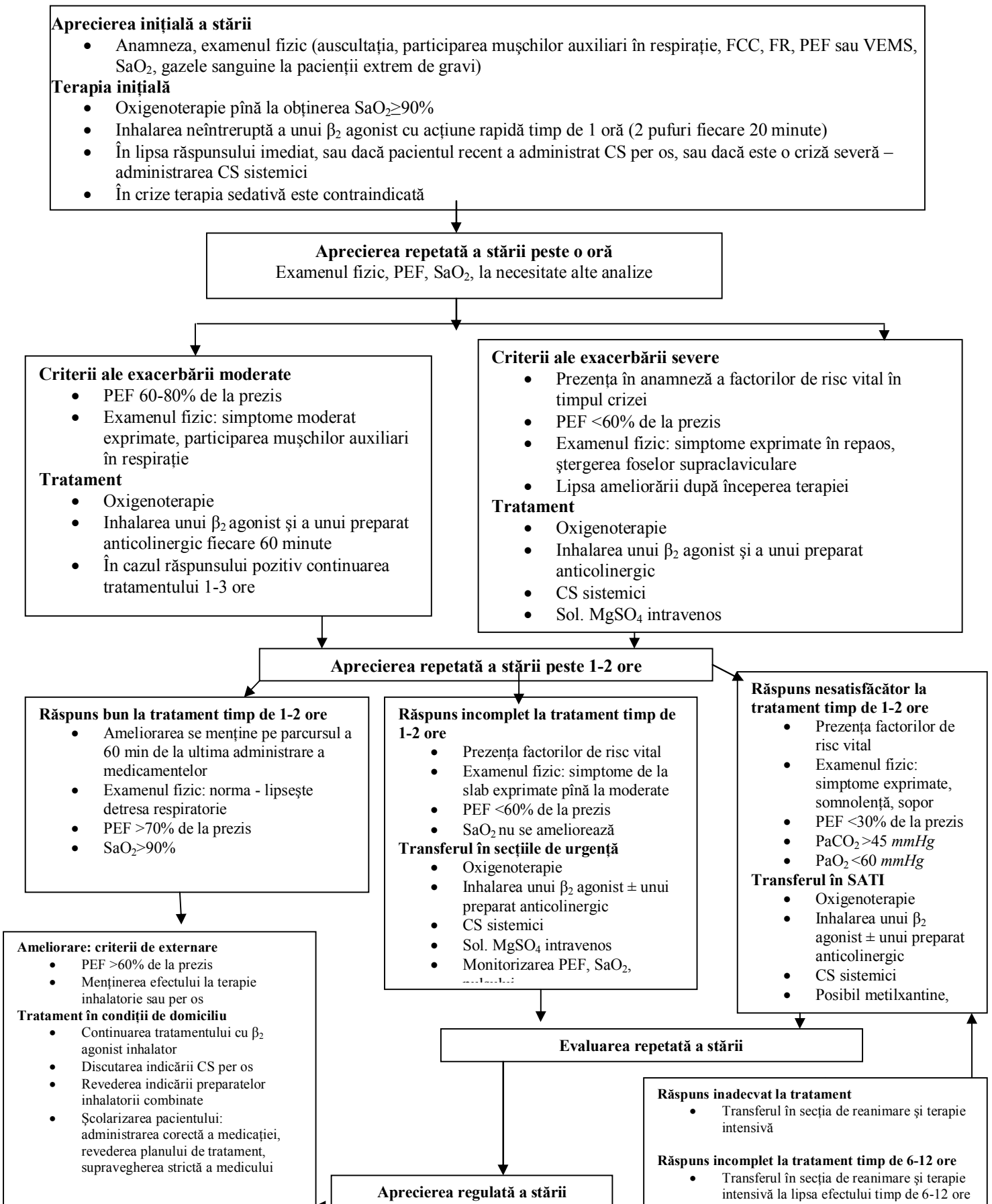
Treapta 1	Treapta 2	Treapta 3	Treapta 4	Treapta 5
Instruirea pacienților Controlul mediului				
β₂ agonist de scurtă durată la necesitate				
Variantele medicamentelor ce controlează evoluția bolii	Alegeți unul	Alegeți unul	Adăugați unul sau mai multe	Adăugați unul sau ambele
	Doze mici de CSI	Doze mici de CSI+ β ₂ agonist de lungă durată	Doze medii sau mari de CSI+ β ₂ agonist de lungă durată	Doza minimă posibilă de CS <i>per os</i>
	Antileucotrienă**	Doze medii sau mari CSI	Antileucotrienă	*Anticorpi anti IgE
		Doze mici de CSI+antileucotrienă	Teofilină retard	
		Doze mici de CSI+teofilină retard		

*- medicamente ce nu sunt înregistrate în Republica Moldova.

** - antagonistul receptorului sau inhibitorul sintezei.

La medicamentele de alternativă pentru ameliorarea simptomelor se referă anticolinergicele inhalatorii, β₂ agoniști per orali de scurtă durată, unii β₂ agoniști de lungă durată și teofilina de scurtă durată. Administrarea sistematică a β₂ agoniștilor de scurtă durată și de lungă durată se recomandă numai în cazul administrării sistematice concomitente a CSI.

C 1.3. Algoritm de tratament al exacerbărilor moderate, severe și status astmatic



C. 2. Descrierea metodelor, tehnicilor și procedurilor

C.2.1 Clasificarea astmului bronșic

Caseta 1. Clasificarea AB conform CIM (revizia a X-a)

- Astmul cu predominanță alergică
- Astmul bronșic nealergic
- Astmul bronșic asociat
- Astmul bronșic fără precizare
- Status de „mal” astmatic (*status asthmaticus*)

Caseta 2. Forme clinice particulare ale AB

- Astmul bronșic provocat de efort fizic
- Astmul bronșic tusiv
- Astmul bronșic profesional
- Astmul bronșic aspirinic

Caseta 3. Clasificarea AB după severitate (tabelul 1):

- Astmul bronșic intermitent
- Astmul bronșic persistent ușor
- Astmul bronșic persistent moderat
- Astmul bronșic persistent sever

Notă:

- ✓ Clasificarea după severitate aplicată anterior ia în considerație gravitatea simptomelor, gradul de obstrucție a căilor respiratorii (VEMS sau PEF), necesarul de medicamente (tabelul 1).

Tabelul 1. Clasificarea astmului bronșic în funcție de severitate

Tipul AB	Crize de astm	Accese nocturne	PEF sau VEMS Variabilitate a PEF
Intermitent	< 1 dată pe săptămână PEF normal asimptomatic între crize	≤ 2 ori pe lună	≥ 80% <20%
	> 1 dată pe săptămâna, dar < 1 dată pe zi Crizele pot afecta activitatea	> 2 ori pe lună	≥ 80% 20-30%
Persistent ușor	Zilnic Crizele afectează activitatea	> 1 dată pe săptămână	60-80% >30%
Persistent moderat	Permanent Activitate fizică limitată	Frecvente	≤60% >30%

Caseta 4. Clasificarea AB în funcție de nivelul de control (tabelul 2):

- Astmul bronșic controlat
- Astmul bronșic controlat parțial
- Astmul bronșic necontrolat

Notă:

- ✓ Deși în ghidurile anterioare a fost propusă clasificarea în trepte a AB în dependență de severitate, gradul severității se poate modifica în timp și depinde nu numai de gravitatea bolii, dar și de răspunsul la tratament. **Pentru a facilita monitorizarea pacienților în practica clinică este recomandată clasificarea AB în funcție de nivelul de control al astmului bronșic** (tabelul 2).

Tabelul 2. Clasificarea astmului bronșic în funcție de nivelul de control

Caracteristici	Controlat total	Controlat parțial	Necontrolat
Crize de astm	Lipsește ≤2 episoade/săptămână	>2 episoade/săptămână	3 sau mai multe criterii pentru astm controlat parțial în orice săptămână
Limitarea activității	Lipsește	Prezentă	
Accese nocturne	Lipsește	Prezente	
Necesitatea tratamentului de urgență	Lipsește ≤2 episoade/săptămână	>2 episoade/săptămână	
Funcția pulmonară (PEF sau VEMS)	Normală	Indici micșorați (<80% de la prezis sau de la cel mai bun rezultat al pacientului respectiv)	
Exacerbările	Lipsește	≥1 exacerbare/an*	1 exacerbare/săptămână

* - fiecare exacerbare necesită reevaluarea tratamentului de susținere.

C.2.2. Screening-ul AB

Caseta 5. Obiectivele screening-ului astmului bronșic

- Intervenții curative timpurii cu majorarea calității vieții (viață productivă, cu activitate fizică) și micșorarea invalidizării
- Prevenirea simptomelor atât ziua cât și noaptea
- Prevenirea crizelor grave
- A necesita mai puține (sau deloc) medicamente ce produc ameliorare rapidă
- A avea o funcție pulmonară (aproape) normală

C.2.3. Conduita pacientului cu AB

Caseta 6. Obiectivele procedurilor de diagnostic în AB

- Confirmarea reversibilității obstrucției bronșice
- Evaluarea severității astmului bronșic
- Aprecierea nivelului de control al astmului bronșic

Caseta 7. Procedurile de diagnostic în AB

- Anamnezic
- Examenul clinic
- Examenul radiologic al cutiei toracice
- PEF-metria
- Spirografia cu teste farmacologice
- Investigații de laborator și paraclinice

Caseta 8. Pașii obligatorii în abordarea pacientului astmatic

- Determinarea severității obstrucției bronșice, reversibilitatea și variabilitatea ei
- Investigarea obligatorie privind factorii de risc (anexa nr.1) și a condițiilor clinice asociate
- Evaluarea statusului alergic
- Determinarea reactivității bronșice pentru pacientul cu funcție pulmonară normală
- Alcătuirea planului de intervenție pentru persoana concretă pe termen scurt (1-3 luni) și pe termen lung

C.2.3.1. Anamneza

Caseta 9. Întrebările ce trebuie examinate la suspjecția astmului bronșic

- A avut pacientul episoade de *wheezing*, inclusiv episoade repetate?
- Este deranjat pacientul de tuse nocturnă?
- Prezintă *wheezing* și tuse după efort fizic?
- A avut pacientul episoade de *wheezing* și tuse după contact cu aeroalergeni și poluanți?
- A avut pacientul episoade de *wheezing* după suportarea unei infecții respiratorii?
- Relatează pacientul coborîrea răcelii în cutia toracică și durata ei mai mult de 10 zile?
- Se micșorează gradul de exprimare a simptomelor după administrarea preparatelor antiastmatice?

Caseta 10. Recomandări pentru evaluarea antecedentelor personale și heredocolaterale

- Prezența episoadelor de dispnee, *wheezing*, tuse și opresiune toracică cu evaluarea duratei și a condițiilor de ameliorare
- Antecedente heredocolaterale de astm bronșic
- Factori de risc:
 - ✓ fumul de țigară
 - ✓ substanțe care provoacă alergii de la animalele cu blană
 - ✓ substanțe care provoacă alergii de la gîndaci
 - ✓ polen și mucegai din exterior
 - ✓ activități fizice
 - ✓ medicamente
- Simptomele astmatice apar împreună (opresiunea toracică este mai puțin constantă) și au drept caractere commune:
 - ✓ variabilitatea în timp (sînt episodice)
 - apar sau se agravează în prezența unui factor declanșator sau fără factor declanșator
 - se ameliorează sau dispar spontan ori sub tratament
 - ✓ apariția mai frecvent noaptea
 - ✓ apariția în prezența unui factor declanșator (efortul fizic, expunerea la un alergen, rîsul puternic, alergeni profesionali *etc*).
- Factori personali, familiali și de mediu

Caseta 11. Caracteristicile crizei astmatice

- Se instalează rapid cu dispnee expiratorie cu expirație prelungită și șuierătoare (*wheezing*), senzație pronunțată de opresiune toracică, lipsă de aer (senzație de sufocare)
- Durata de la 20-30 minute pînă la cîteva ore
- Se jugulează spontan sau la administrarea β_2 -adrenomimeticelor cu durată scurtă de acțiune
- Au un orar preferențial nocturn
- Crizele apar brusc și se termină de asemenea brusc, printr-o tuse supărătoare, cu eliminarea unei spute mucoase, vîscoase, “perlate”, în cantități mici

C.2.3.2 Examenul fizic

Caseta 12. Examenul fizic în astmul bronșic

- Semne de afectare a sistemului respirator pot lipsi
- Inspecție
 - ✓ poziția șezîndă (ortopnoe) cu angajarea mușchilor respiratori accesorii
 - ✓ tahipnoe
- Percutor
 - ✓ hipersonoritate difuză și diafragmul coborît

- Auscultativ
 - murmur vezicular diminuat
 - raluri uscate sibilante polifonice, diseminate, predominant în expir, care eventual se pot auzi și la distanță (*wheezing*);
 - raluri ronflante și raluri subcrepitante în hipersecreția bronșică mai avansată

Notă:

- ✓ La pacienții cu astm bronșic de lungă durată cu obstrucție respiratorie severă și progresivă dispneea de efort (eventual, și tusea) este prezentă și între accese (crize) - “dispneea intercritică”, dispneea continuă, care este caracteristică astmului persistent sever, necontrolat și/sau învechit și este cauzată de procesul inflamator cronic sever, la care se adaugă remodelarea bronșică severă și în mare parte ireversibilă.

Caseta 13. Cauzele exacerbării astmului bronșic

- Tratament bronhodilatator insuficient
- Defecte în tratamentul de fond, pe termen lung
- Infecțiile respiratorii virale
- Schimbarea climei
- Stresul
- Expunere prelungită la *triggeri* (anexa 1)

Risc sporit de deces cauzat de astm prezintă pacienții:

- care au avut nevoie de intubație oro-traheală în timpul exacerbărilor
- care administrează doze mari de glucocorticoستيroidi orali sau care au renunțat de curând la acest tratament
- utilizatori de doze mari de β_2 -agoniști inhalatori cu acțiune rapidă (necesită mai mult de 1 flacon de Salbutamol pe lună)
- cu probleme psiho-sociale în antecedente, negarea astmului și gravității sale
- cu non-compliance la planul de medicație pentru astm
- cu antecedente de astm aproape fatal
- ce nu administrează permanent CSI
- ce nu respectă indicațiile medicului

Tabelul 3. Aprecierea severității exacerbărilor AB

Parametrul	Ușor	Moderat	Sever	Iminența de stop respirator
Dispneea	• apare în timpul mersului • poate sta culcat	• apare în timpul vorbirii • preferă să stea așezat	• apare în repaos • poziție forțată (pe șezute aplecat înainte)	
Vorbirea	• propoziții	• expresii	• cuvinte	
Frecvența respirației	• crescută	• crescută	• adesea >30/min	
Angajarea mușchilor respiratori accesorii cu tiraj supraclavicular	• de obicei lipsește	• de obicei prezentă	• de obicei prezentă	• mișcare toraco-abdominală paradoxală
Raluri sibilante	• moderat exprimate, adesea doar la expir	• Sonore	• Sonore	• Lipsesc
FCC	<100	100-120	>120	bradicardie
PEF în % de la prezis după bronhodilatator	>80%	60-80%	<60%	
PaO ₂ la respirație cu aer	>60mmHg	>60mmHg	<60mmHg	
PaCO ₂	<45mmHg	<45mmHg	>45mmHg: posibil IRA	
SaO ₂ % (în aer)	>95%	91-95%	<90%	

Particularitățile clinice pot fi generalizate în următoarele momente cheie:

- ✓ diagnosticul AB poate fi presupus în baza următoarelor simptome: episoade de dispnee, *wheezing*, tuse și senzație de opresiune toracică
- ✓ aprecierea funcției pulmonare (cu ajutorul PEF-metriei sau spirometriei) permite determinarea severității obstrucției bronșice, reversibilitatea și variabilitatea ei și confirmarea diagnosticului de astm bronșic
- ✓ evaluarea statusului alergic ajută la evidențierea factorilor de risc (anexa 1), ce provoacă apariția simptomelor AB la un anumit pacient
- ✓ persoanele senile și cele cu AB profesional necesită investigații suplimentare pentru diagnosticarea bolii
- ✓ pacienții ce prezintă acuze caracteristice AB, dar au funcție pulmonară normală pentru stabilirea diagnosticului necesită determinarea reactivității bronșice.

C.2.3.3 Investigațiile paraclinice în astmul bronșic

Caseta 14. Investigații paraclinice

Investigații obligatorii

- PEF-metria
- Spirografia/spirometria (ftiziopneumolog, alergolog)
- Test cu bronhodilatator
- Teste cutanate cu alergeni (alergolog)
- Puls-oximetria
- Hemoleucograma
- Analiza generală a sputei
- Electrocardiograma
- IgE totale și specifice (ftiziopneumolog, alergolog)
- Examenul radiologic al cutiei toracice în 2 incidente (la vizita primară sau la suspectarea unei complicații)

Investigații recomandate

- Analiza sputei la BAAR
- Bronhoscopia (ftiziopneumolog)
- EcoCG
- *Body-pletismografia
- Gazimetria sîngelui arterial
- Evaluarea echilibrului acido-bazic
- Teste de provocare (de efort, acetilcolină, metacolină)
- CT/HRCT pulmonar, a mediastinului

* investigații ce nu pot fi efectuate în Republica Moldova

Spirografia

- ✓ permite aprecierea severității și reversibilității obstrucției bronșice
- ✓ permite diferențierea de afecțiunile ce se manifestă prin restricție

PEF-metria

- ✓ permite aprecierea și monitorizarea severității și reversibilității obstrucției bronșice
- ✓ formula de calcul al PEF-ului în procente față de valoarea prezisă

$$\%PEF = \frac{PEF \text{ minim al zilei date}}{PEF \text{ prezis}} \times 100\%$$
- ✓ variabilitatea circadiană al PEF-ului se calculează după formula:

$$\text{Variabilitatea circadiană} = \frac{2(PEF_{\text{vesperal}} - PEF_{\text{matinal}})}{(PEF_{\text{vesperal}} + PEF_{\text{matinal}})} \times 100\%$$

Teste farmacologice

- ✓ testul cu β_2 -agonist (testul bronhodilatator) - valorile spirometrice sau ale PEF-metriei efectuate la 15 minute după inhalarea unei doze de β_2 agonist cu durată scurtă de acțiune sînt comparate cu cele obținute înainte de inhalare; creșterea valorilor VEMS-ului $\geq 12\%$ sau PEF $\geq 20\%$ arată o reversibilitate a obstrucției și este sugestivă pentru astm.

Testul de efort

- ✓ spirografia (PEF-metria) se face inițial și la 5-10 minute după terminarea unui efort fizic nestandardizat (alergare sau exerciții fizice), dar suficient pentru a spori semnificativ frecvența pulsului (până la 120/min). Scăderea VEMS $\geq 12\%$ sau PEF $\geq 20\%$ este sugestivă pentru astm (bronhospasm de efort).

Examenul de spută

- ✓ eozinofilele (în proporție de 10-90%), cristalele octoedrice de lipofosfolipază Charcot-Layden - sugestive pentru AB atopic
- ✓ spiralele Curschmann (aglomerări de mucus).

Hemograma arată o leucocitoză cu eozinofilie în astmul atopic.

Imunoglobulinele

- ✓ IgE totale serice - crescute în astmul atopic
- ✓ dozarea de IgE specifice pentru un anumit alergen

Examenul radiologic toracic

- ✓ este obligatoriu doar la primele accesuri când diagnosticul nu este definitivat
- ✓ în criza de astm - semne de hiperinflație pulmonară (diafragm aplatizat cu mișcări reduse, hipertransparența câmpurilor pulmonare, lărgirea spațiului retrosternal, orizontalizarea coastelor)
- ✓ în astmul sever poate fi indicat pentru depistarea complicațiilor bolii (pneumotorax, pneumomediastin, atelectazii prin dopuri de mucus) sau a afecțiunilor asociate (pneumonii, pneumonite etc.)

Evaluarea globală a schimbului gazos

- ✓ este necesară la pacienții cu semne de insuficiență respiratorie, la cei cu SaO₂ sub 90%.

Teste cutanate cu aplicarea alergenilor

- ✓ Scarificarea tegumentară de 4-5 mm cu aplicarea unei picături de alergen standard în concentrație de 5000 U/ml (1 unitate = 0,00001 mg azot proteic/1 ml)

Tabelul 4. Aprecierea reacției alergice prin testul cutanat de scarificare

Aprecierea testului	Semnul convențional	Imaginea vizuală a reacției alergice
Negativ	-	Este identică cu testul de control
Încert	+/-	Hiperemie locală fără edem
Slab pozitiv	+	Edem papulos cu diametrul 2-3 mm și hiperemie peripapulară
Pozitiv	++	Edem papulos cu diametrul >3 mm <5 mm și hiperemie peripapulară
Intens pozitiv	+++	Edem papulos cu diametrul 6-10 mm, hiperemie peripapulară și pseudopodii
Exagerat pozitiv	++++	Edem papulos cu diametrul >10 mm, hiperemie peripapulară și pseudopodii

Notă:

- ✓ Aprecierea reacțiilor se face peste 20 min.

C.2.3.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 15. Diagnosticul diferențial în AB cu bolile însoțite de dispnee și/sau sindrom de hipertransparență pulmonară

- Insuficiența ventriculară stângă (“astm cardiac”)
- BPCO
- Corpi străini bronșici
- Fibroza chistică
- Obstrucția de căi respiratorii superioare
- Vasculitele sistemice

- Tromboembolismul pulmonar
- Carcinoidul pulmonar
- Bronșiolita acută
- Sindromul de hiperventilare
- Timusul hiperplastic

Caseta 16. Momente cheie în diagnosticul diferențial al astmului bronșic și insuficiența ventriculară stîngă (astmul cardiac)

- Astmul cardiac survine la vârste mai înaintate (peste 40 ani)
- Anamnezic și prin examen se atestă factorii etiologici ai insuficienței ventriculare stîngi: infarct miocardic, hipertensiune arterială, valvulopatii, tulburări de ritm, miocardite *etc.*
- Dispneea paroxistică este mixtă, însoțită de tahipnee (!) și de tuse
- Dispneea se agravează la efort sau nocturn, este zgomotoasă
- Obiectiv: ortopnoe, acrocianoză, tahipnee
- Percutor: submatitate ușoară în părțile inferioare pulmonare
- La auscultație se percep raluri subcrepitante bilateral posterior la baze, uneori și raluri sibilante
- La examenul cordului: cardiomegalie, tahicardie, ritm de galop, eventual, semne ale afecțiunii de bază
- Radiologic: desen pulmonar accentuat, hilurile omogenizate, edem peribronșic, linii Kerley
- ECG poate prezenta semne de suprasolicitare a ventriculului stîng și semne caracteristice pentru boala de bază

C.2.3.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 17. Criteriile de spitalizare a pacienților cu AB

- AB parțial controlat, necontrolat
- Exacerbări moderate și severe
- Apariția complicațiilor
- Boli concomitente severe/avansate
- Determinarea gradului de incapacitate de muncă

Caseta 18. Criteriile de spitalizare în SATI a pacienților cu AB

- Deteriorare mentală
- Puls paradoxal >15-20 mm Hg
- Hiperinflație pulmonară severă
- Hipercapnie severă > 80 mm Hg
- Cianoză rezistentă la oxigenoterapie
- Hemodinamică instabilă

C.2.3.6. Tratamentul

Caseta 19. Principalele elemente de colaborare medic-pacient în scopul controlului individual dirijat al astmului

- Educarea pacienților
- Determinarea comună a scopului propus
- Monitorizarea stării sale: pacientul este învățat să coordoneze aprecierea nivelului de control al AB cu principalele semne și simptome ale bolii
- Aprecierea sistematică de către medic al nivelului de control al AB, a necesității revederii tratamentului și deprinderilor pacientului
- Stabilirea planului individual de tratament formulat în scris. Faceți o listă cu denumirile și dozele corespunzătoare medicamentelor ce trebuie administrate permanent și a celor ce produc ameliorarea rapidă
- Monitorizarea stării sale în concordanță cu instrucțiunile scrise atât pentru terapia de susținere cât și pentru exacerbări

Caseta 20. Obiectivele unui bun management al astmului

- Simptome minime sau inexistente, inclusiv simptomele de peste noapte
- Episoade sau crize de astm minime
- Lipsa vizitelor de urgență la medic sau la spital
- Nevoia minimă de medicamente de urgență
- Lipsa limitării activităților fizice și a practicării unor sporturi
- Funcție pulmonară aproape normală
- Efecte secundare minime sau inexistente cauzate de medicație
- Prevenirea deceselor cauzate de astm

Caseta 21. Principiile generale de tratament medicamentos în AB

- Medicamentele administrate prin inhalare sunt preferabile datorită indexului lor terapeutic ridicat: concentrații mari de medicament sunt eliberate direct în căile respiratorii, cu efecte terapeutice puternice și un număr redus de efecte secundare sistemice
- Dispozitive pentru medicația administrată prin inhalare: inhalatoare sub presiune cu doza măsurată, inhalatoare cu doză măsurată acționate de respirație, inhalatoare cu pulbere uscată, dispozitivul tip turbohaler, dispozitivul tip „diskhaler”, nebulizatoare
- *Spacer*-ele (sau camera de reținere) facilitează utilizarea inhalatoarelor, reduc absorbția sistemică și efectele secundare ale glucocorticosteroizilor inhalatori
- Două tipuri de medicație ajută în controlul astmului: *medicamente care controlează astmul*, adică previn simptomele și crizele, și *medicamente de urgență*, administrate pentru criză, care au efect rapid în tratarea crizelor și îndepărtarea simptomelor (anexa 2)
- Alegerea medicației depinde de nivelul de control al AB (tabelul 2) la moment și medicația curentă
- Dacă tratamentul curent nu asigură controlul astmului e necesar de majorat volumul medicației (trecerea la o treaptă superioară)
- În cazul menținerii controlului AB timp de 3 luni e posibil micșorarea volumului terapiei de susținere în scopul stabilirii dozelor minime necesare pentru susținerea controlului (coborîrea la o treaptă inferioară)
- În timpul acceselor este recomandată terapia cu doze adecvate de β_2 -agoniști inhalatori cu acțiune rapidă (în cazul în care medicamentele inhalatorii nu sunt disponibile, se poate apela la bronhodilatatoare i/venoase sau orale)
- În centrele de sănătate sau spitale se administrează oxigen în cazul pacientului hipoxemic
- Tratamentul ce **nu se recomandă** în timpul acceselor: sedative, mucolitice, fizioterapia, hidratarea cu un volum mare de lichide
- Antibioticele (nu tratează crizele, dar sunt indicate în cazul pacienților care concomitent suferă de pneumonie sau alte infecții bacteriene)

Tabelul 5. Dozele echipotente nictemerale de CSI la maturi

<i>Medicamentul</i>	<i>Doze mici/24 ore (μg)</i>	<i>Doze medii/24 ore (μg)</i>	<i>Doze mari/24 ore(μg)*</i>
Beclometazonă dipropionat	200-500	>500-1000	>1000-2000
Budesonid	200-400	>400-800	>800-1600
Fluticazon	100-250	>250-500	>500-1000
Flunisolide	500 - 1000	>1000 - 2000	>2000

Notă:

Toți CSI se caracterizează prin eficacitate echivalentă conform dozelor echipotente.

CS dozați în inhalatoare posedă aceeași eficacitate ca și CS în pulbere.

Pacienții care administrează timp îndelungat doze mari de CSI trebuie consultați de specialiști pentru a alege o schemă de tratament cu o combinație a medicamentelor de alternativă.

Caseta 22. Momente cheie ale tratamentului în trepte al AB

- Fiecare treaptă include variante ale terapiei care pot servi drept alternativă în alegerea terapiei de susținere a AB, deși nu sunt similare după eficacitate

- Eficacitatea tratamentului crește de la treapta 1 la treapta 5; deși alegerea tratamentului din treapta 5 depinde de accesibilitatea și siguranța medicamentului
- Treptele 2-5 includ combinații ale medicamentelor de urgență la necesitate și tratament de susținere sistematic
- La majoritatea pacienților cu AB persistent ce nu au administrat anterior tratament de susținere e necesar să începem tratamentul de la treapta 2
- Dacă la examenul primar în baza simptomelor AB determinăm lipsa controlului, tratamentul se începe de la treapta 3
- Pacienții trebuie să utilizeze medicamente de urgență (bronholitice cu acțiune de scurtă durată) la fiecare treaptă
- Utilizarea sistematică a medicamentelor de urgență este un indice al AB necontrolat, ce indică necesitatea majorării volumului terapiei de susținere
- Micșorarea sau lipsa necesității în medicamente de urgență reprezintă scopul tratamentului și în același timp un criteriu de eficacitate

Caseta 23. *Tratamentul AB conform treptei 1*

- indicat pacienților:
 - ✓ ce nu au administrat anterior tratament de susținere și care manifestă simptome ale AB episodice (tuse, raluri sibilante, dispnee ce apar ≤ 2 ori pe săptămână, și foarte rar nocturn)
 - ✓ în perioada dintre accese lipsesc manifestările bolii și deranjul nocturn, sau funcția pulmonară este în limitele normei
 - **medicamentele de urgență**
 - ✓ recomandate sunt β_2 agoniștii inhalatori cu acțiune de scurtă durată
 - ✓ medicamente de alternativă pot fi anticolinergice inhalatorii, β_2 agoniștii perorali de scurtă durată, teofilina de scurtă durată
 - **tratament de susținere** nu este necesar
- Notă:** În cazul apariției mai frecvente a simptomelor sau înrăutățiri episodice ale stării pacientului se indică terapie de susținere sistematică (vezi treapta 2 sau mai sus) suplimentar la medicamentele de urgență la necesitate.

Caseta 24. *Tratamentul AB conform treptei 2*

- Indicată pacienților:
 - ✓ cu simptome de astm persistent, care anterior nu au primit tratament de susținere
- **Medicamentele de urgență**
 - ✓ recomandate - β_2 agoniștii inhalatori cu acțiune de scurtă durată
- **Tratamentul de susținere inițial**
 - ✓ recomandate - CSI în doze mici
 - ✓ de alternativă – antileucotrienele se indică la pacienții:
 - ce nu doresc să utilizeze CSI
 - cu reacții adverse ale CSI greu de suportat
 - cu rinită alergică concomitentă
- **Nu se recomandă** inițierea terapiei cu:
 - ✓ teofilina retard posedă efect antiinflamator slab și eficacitate joasă în terapia de susținere, dar are multe reacții adverse
 - ✓ cromone ce au o eficacitate joasă deși se disting prin inofensivitate înaltă

Caseta 25. *Tratamentul AB conform treptei 3*

- Indicată pacienților cu simptome ale bolii care indică lipsa controlului sub tratament conform treptei 1, 2
- **Medicamentul de urgență**
 - ✓ recomandate - β_2 agoniștii inhalatori cu acțiune de scurtă durată
- **Tratamentul de susținere** unul sau două medicamente pentru controlul evoluției bolii:

- ✓ doze mici de CSI în combinație cu β_2 agonști inhalatori de lungă durată printr-un singur inhalator cu doze deja fixate de preparate sau cu două inhalatoare diferite
- ✓ doze mici de CSI în combinație cu antileucotriene
- ✓ doze mici de CSI în combinație cu doze mici de teofilină retard
- ✓ majorarea dozei de CSI pînă la doze medii
- Dozele mici de CSI de obicei sunt suficiente datorită efectului aditiv al acestei combinații, doza se majorează dacă peste 3-4 luni de tratament nu s-a obținut controlul AB
- Monoterapia cu formoterol*, salmeterol nu este recomandată, ele se utilizează în combinație cu CSI (fluticazon, budesonid)

Notă:

- ✓ pentru pacienții care administrează doze medii și mari de CSI este recomandată utilizarea *spacere*-lor pentru amplificarea pătrunderii preparatului în căile respiratorii și micșorarea reacțiilor adverse orofaringiene
- ✓ pacienții la care nu s-a reușit obținerea controlului la treapta 3, necesită consultația unui specialist cu experiență în tratamentul AB pentru excluderea unui diagnostic de alternativă sau a cazurilor de AB greu tratabile.

Caseta 26. Tratamentul AB conform treptei 4

- Indicat pacienților la care simptomatologia indică lipsa controlului în tratamentul conform treptei 3
- Alegerea medicamentului la treapta 4 depinde de indicațiile anterioare la treptele 2 și 3
- **Medicamentul de urgență**
 - ✓ recomandate - β_2 agonștii inhalatori cu acțiune de scurtă durată
- **Tratamentul de susținere** unul sau mai multe medicamente pentru controlul evoluției bolii:
 - ✓ CSI în doze medii și mari în combinație cu β_2 agonist de lungă durată
 - ✓ CSI și β_2 agonist de lungă durată și suplimentar a dozelor mici de teofilină retard

Notă:

- ✓ dozele medii și mici de CSI în combinație cu antileucotriene amplifică efectul clinic mai puțin comparativ combinației CSI cu un β_2 agonist de lungă durată
- ✓ majorarea dozei de CSI de la medie la mare la majoritatea pacienților asigură doar o majorare nesemnificativă a efectului clinic, iar administrarea dozelor mari este recomandată doar de probă cu o durată de 1-3 luni, cînd controlul AB nu a fost obținut la combinarea CSI în doze medii cu β_2 agonist de lungă durată și/sau al treilea preparat în terapia de susținere (de exemplu antileucotriene sau teofilină retard).
- ✓ administrarea îndelungată a dozelor mari de CSI este însoțită de majorarea riscului efectelor adverse.

Caseta 27. Tratamentul AB conform treptei 5

- Indicat pacienților cu AB necontrolat, sever pe fondalul terapiei conform treptei 4
- **Medicamentul de urgență**
 - ✓ recomandate - β_2 agonștii inhalatori cu acțiune de scurtă durată
- **Tratamentul de susținere** medicamente suplimentare la treapta 4 pentru controlul evoluției bolii
 - ✓ **administrarea CS per os** poate amplifica efectul tratamentului, dar posedă efecte adverse severe, de aceea trebuie să se utilizeze doar în formele severe, necontrolate de AB pe fondalul terapiei conform treptei 4
 - ✓ **administrarea *anticorpilor anti-IgE** suplimentar la celelate medicamente îmbunătățește controlul asmului alergic, atunci cînd controlul AB n-a putut fi obținut în baza tratamentului de susținere, inclusiv cu doze mari de CSI și CS per os.

Caseta 28. Imunoterapia specifică

- Este indicată numai în perioada cînd astmul bronșic alergic este controlat
- Injectarea alergenului cu diluții 1:100000, 1:10000 și 1:1000 se face în fiecare zi sau peste o zi
- Următoarele injecții cu diluția 1:100, se fac o dată în 5-7 zile, pînă la obținerea efectului clinic
- Mai departe alergenul se introduce în diluția 1:10, în doza 0,9 ml sau 1,0 ml o dată în 10-15 zile sau o dată în lună
- Tratamentul se face pe parcursul întregului an, timp de 3-5 ani consecutiv

Tabelul 6. Schema imunoterapiei specifice cu alergeni

Diluția alergenului standard	Doza administrată subcutan (ml)
1:100000	0,1; 0,2; 0,4; 0,8
1:10000	0,1; 0,2; 0,4; 0,8
1:1000	0,1; 0,2; 0,4; 0,8
1:100	0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0
1:10	0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0

Caseta 29. Criterii de externare

- Hemodinamică stabilă
- Lipsa acceselor nocturne
- Lipsa manifestărilor neurologice (deteriorare mentală)
- Lipsa pulsului paradoxal
- Absența hipercapniei severe > 80 mm Hg
- PEF sau VEMS >60% de la prezis
- PEF sau VEMS 40-60% de la prezis, dacă la domiciliu vor fi respectate toate indicațiile medicului

C.2.3.7. Supravegherea pacienților

Monitorizarea continuă este esențială în atingerea scopurilor terapeutice. În timpul acestor vizite, se analizează și se modifică planurile de tratament, medicațiile și controlul nivelului de astm.

Caseta 30. Supravegherea pacienților cu AB

- Pacienții revin la consultația medicului la 2-4 săptămâni după prima vizită, iar ulterior fiecare 3 luni
- După exacerbare vizitele la medic se fac peste 2-4 săptămâni
- Odată stabilit controlul asupra astmului, rămân esențiale vizitele regulate de întreținere, la 1- 6 luni, după caz
- Numărul vizitelor la medic și aprecierea nivelului de control depinde atât de severitatea inițială a patologiei la un anumit pacient, cât și de gradul de școlarizare a pacientului privitor la măsurile necesare pentru menținerea controlului AB
- Nivelul controlului trebuie să fie apreciat în anumite intervale de timp de medic, dar de asemenea și de pacient
- Pacienții ce au administrat doze mari de CSI sau CS *per os* sunt incluși în grupul de risc pentru osteoporoză și fracturi (e necesară efectuarea tomografiei osoase în dinamică și administrarea bifosfonaților)

C.2.4. Complicațiile astmului bronșic (subiectul protocoalelor separate)

Caseta 31. *Complicațiile astmului bronșic*

- Complicații în timpul accesului:
 - ✓ pneumotoraxul spontan
 - ✓ atelectazia pulmonară
 - ✓ fracturarea coastelor
- Complicații, care apar între accese:
 - ✓ pneumonii
 - ✓ bronșiectazii
 - ✓ emfizem pulmonar
 - ✓ cordul pulmonar cronic
 - ✓ aspergiloza bronhopulmonară alergică

C.2.5. Stările de urgență

Caseta 32. *Starea de rău astmatic*

- Reprezintă atât o complicație a astmului cât și o formă specială de prezentare
- Se atestă la 10-15% din pacienții spitalizați cu astm bronșic
- Mortalitatea din răul astmatic depășește 5%, de aceea această stare reprezintă o urgență medicală
- Etiologia: infecții respiratorii, tratament neadecvat cu supradozarea simptomimeticilor, administrare inadecvată de medicamente (acidul acetilsalicilic, alte AINS, beta-blocante, sedative), imunoterapie neadecvată, întreruperea tratamentului cu corticosteroizi, contact cu alergenul
- După evoluție se deosebesc 2 forme clinice de rău astmatic:
 - ✓ forma de lungă durată, cu debut progresiv și durată de câteva zile
 - ✓ forma anafilactică

Caseta 33. *Tabloul clinic al stării de rău astmatic*

- Bolnavii au o dispnee expiratorie severă cu *wheezing*, rezistentă la simptomimetice
- Expectoratia este absentă sau insuficientă
- Pacienții se prezintă în poziție ortopnoe, agitați, cu cianoză difuză, transpirați, cu tahipnee > 30 /minut, *wheezing*-ul este minim sau absent
- Se observă tirajul suprasternal și supraclavicular cu toracele blocat total în inspirație
- Sunetul percutor este “de cutie”, iar la auscultație se atestă murmur vezicular diminuat și *multiple* raluri sibilante difuze sau “tăcere respiratorie” (“liniște respiratorie”)
- Gazimetric se atestă hipoxemie (PaO₂ 70-40 mm Hg), hipercapnie (PaCO₂ 45-90 mm Hg), acidoză metabolică (pH < 7,35)
- Hipoxemia și hipercapnia severă, acidoza metabolică conduc la tulburări psihice cu agitație, delir, urmate apoi de stare confuză cu evoluție în comă

Caseta 34. *Criterii de gravitate a stării de “mal” astmatic*

- Deteriorare mentală
- Puls paradoxal > 15-20 mm Hg
- Hiperinflație pulmonară severă
- Hipercapnie severă > 80 mm Hg
- Cianoză rezistentă la oxigenoterapie
- Hemodinamică instabilă.

C.2.6. Forme particulare de AB

Caseta 35. *Astmul bronșic aspirinic*

- Formă particulară de astm caracterizată prin exacerbarea bolii după administrarea de aspirină sau alte AINS

- Are o prevalență variată după datele diferitor autori (de la 4% la 40% din toate cazurile de astm bronșic); este mai rar la copii, mai frecvent la adulți, la femei în menopauză
- Aspirina și antiinflamatoarele nesteroidiene sînt inhibitori ai ciclooxigenazei; în consecință acidul arahidonic este degradat numai pe calea lipooxigenazei cu eliberarea leucotrienelor, care au acțiune bronhoconstrictoare, provoacă edem, hipersecreție
- Aspectul clinic al accesului astmatic nu are nimic caracteristic
- Crizele de astm apar după folosirea aspirinei (acidului acetilsalicilic) sau a AINS peste 10-30 min sau după cîteva ore

Caseta 36. Astmul bronșic profesional

Criterii pentru stabilirea diagnosticului de astm bronșic profesional:

- ✓ stabilirea legăturii acțiunii agenților sensibilizanți cunoscuți sau presupuși cu activitatea profesională
- ✓ lipsa simptomelor pentru AB pînă la angajarea la serviciu sau agravarea evoluției AB după angajarea la serviciu

Caseta 37. Astmul bronșic provocat de efort fizic

- Bronhospasmul în urma efortului fizic, de obicei, apare peste 5-10 minute după întreruperea efortului (foarte rar în timpul efortului)
- Pacienții relatează simptome tipice pentru AB sau o tuse prelungită, care trece de sine stătător peste 30-45 minute
- În favoarea diagnosticului de astm bronșic sunt micșorarea rapidă a simptomelor după inhalarea β_2 agonist sau preîntîmpinarea simptomelor prin inhalarea bronholiticului înainte de efort
- Testul de alergare timp de 8 minute este util și ușor de efectuat pentru stabilirea diagnosticului

Caseta 38. Astmul bronșic tusiv

- La pacienții cu varianta tusivă a astmului bronșic tusea este principalul simptom (sau unicul).
- Varianta tusivă a astmului bronșic este mai răspîndită la copii, simptomele mai frecvent apar noaptea
- Tusea este neproductivă, chinuitoare (“spastică”) și survine în crize
- Este necesară evaluarea variabilității PEF-ului, hiperreactivității bronșice și determinarea eozinofilelor în spută
- Necesită diagnostic diferențial de tusea în rezultatul tratamentului cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, refluxului gastroesofagian, sinusitei cronice etc.

Caseta 39. Astmul bronșic în sarcină

- La o treime din gravide are loc agravarea evoluției AB, la o treime – o evoluție mai ușoară și la restul evoluția rămîne nemodificată
- Administrarea medicamentelor necesită prudență sporită în legătură cu efectele sale asupra fătului, dar AB necontrolat are consecințe mult mai nefavorabile pentru făt: majorarea mortalității perinatale, creșterea riscului nașterilor premature și copiilor cu pondere joasă
- Lipsesc date despre efectul negativ asupra fătului pentru majoritatea preparatelor antiastmatice
- Tratamentul adecvat cu teofiline, β_2 agoniști, CSI (în special budesonida), antileucotriene n-a fost însoțit de creșterea incidenței viciilor de dezvoltare
- Tratamentul cu CSI preîntîmpină apariția exacerbărilor în timpul sarcinii.

Caseta 40. Astmul bronșic și intervențiile chirurgicale

- Hiperreactivitatea căilor aeriene, obstrucția bronșică și hipersecreția de mucus predispun pacienții cu AB la complicații intra- și postoperatorii ale organelor respiratorii
- Preoperator este necesară aprecierea funcției pulmonare
- Se indică o cură scurtă cu CS per os atunci cînd valoarea VEMS <80% din valoarea celor mai buni indici individuali ai pacientului, pentru micșorarea obstrucției bronșice
- Pacienții, care au administrat CS per os ultimele 6 luni înaintea intervenției, necesită administrarea CS

sistemici în timpul operației (100 mg hidrocortizon intravenos fiecare 8 ore); doza CS sistemici trebuie brusc micșorată timp de 24 ore după operație, în scopul prevenirii regenerării tardive a plăgii.

Caseta 41. Aspergiloza bronhopulmonară alergică

- Fungii din genul *Aspergillus*, în special *Aspergillus fumigatus*, sînt microorganisme saprofite, dar la persoanele atopice pot provoca aspergiloză bronhopulmonară alergică
- Crizele de astm survin mai frecvent toamna și iarna, sînt severe, cu febră, însoțite de expectorație caracteristică vîscoasă și cu dopuri
- Obiectiv în afara modificărilor caracteristice astmului se pot aprecia zone de submatitate și raluri subcrepitante localizate în lobi superiori
- Radiologic se atestă opacități pulmonare nesegmentare cu evoluție tranzitorie
- IgE totale și IgE specifice prezintă valori crescute
- Evoluția aspergilozei bronhopulmonare poate fi prelungită, cu apariția de modificări pulmonare cronice cu bronșiectazii proximale și fibroză apicală progresivă

Caseta 42. Vasculita alergică granulomatoasă (sindromul Churg și Strauss)

- Astmul bronșic este o componentă esențială a vasculitei alergice și granulomatoase
- Accesele astmatice preced cu luni sau ani apariția semnelor de vasculită
- Este un astm sever, cu febră, asociat cu infiltrate pulmonare multiple, uneori cu revărsat pleural
- Examinarea paraclinică atestă eozinofilie foarte crescută, eozinofilie în lichidul pleural, IgE serice crescute
- Tratamentul astmului în sindromul Churg-Strauss se face cu corticosteroizi și ciclofosamidă sau numai cu corticosteroizi

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D2. Instituțiile consultativ-diagnostice	Personal:
	<ul style="list-style-type: none"> • medic alergolog • medic funcționalist • medic imagist • medic de laborator • asistente medicale
	Aparataj, utilaj:
	<ul style="list-style-type: none"> • tonometru • fonendoscop • PEF-metru • puls-oximetru • cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spirometru • cabinet radiologic • electrocardiograf • ultrasonograf • fibrobronhoscop • laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici • laborator microbiologic • laborator imunologic
	Medicamente:
	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticosteroizi inhalatori, sistemici • β_2 agoniști cu acțiune de scurtă durată și de lungă durată • Teofiline

	<ul style="list-style-type: none"> • Metilxantine • Cromone • Antileucotriene
D.3 Secțiile de terapie ale SCR	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic internist • medic fiziopneumolog • medic alergolog • medic de laborator • medic-funcționalist • medic-imagist • asistente medicale • acces la consultații calificate: neurolog, otorinolaringolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • este comun cu cel al secțiilor consultativ-diagnostice raionale și municipale
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticosteroizi inhalatori • β_2 agoniști cu acțiune de scurtă durată și de lungă durată • Teofiline • Cromone • Antileucotriene • Pentru indicații selective <ul style="list-style-type: none"> ✓ *Ac anti IgE ✓ Glucocorticosteroizi sistemici • Oxigen • Medicamente pentru tratamentul complicațiilor
D.4 Secția alergologie SCR	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fiziopneumologi • alergologi • medici specialiști în diagnostic funcțional • medic imagist • medici de laborator • asistente medicale • acces la consultații calificate (chirurg toracic, otorinolaringolog, nefrolog, neurolog, endocrinolog)
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • fonendoscop • PEF-metru • puls-oximetru • fibrobronhoscop • electrocardiograf • Eco-cardiograf cu Doppler • ultrasonograf • cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spirograf • cabinet radiologic • complex rezonanță magnetică nucleară • tomograf computerizat spiralat • glucometru portabil • laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului

	<p>urinei, indicilor biochimici serici (glicemiei, LDH, transaminazelor, ionogramei, creatininei și ureei), examenul gazimetric al sîngelui)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborator microbiologic și imunologic • Serviciul morfologic cu citologie • Serviciul de chirurgie toracică, toracoscop (videoasistat), serviciul morfologic cu citologie
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticosteroizi inhalatori • β_2 agoniști cu acțiune de scurtă durată și de lungă durată • Teofiline • Metilxantine • Cromone • Antileucotriene • Pentru indicații selective <ul style="list-style-type: none"> ✓ *Ac anti IgE ✓ Glucocorticosteroizi sistemici • Oxigen • Medicamente pentru tratamentul complicațiilor

* - medicamente ce nu sunt înregistrate în Republica Moldova.

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopurile protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori proporția pacienților astmatici <i>cu diagnosticul de astm bronșic stabilit</i>	1.1. Proporția pacienților de pe lista medicului de familie cu obstrucție bronșică, cărora li s-a efectuat screeningul astmului bronșic (PEF-metria, test cu salbutamol)	Numărul pacienților de pe lista medicului alergolog, cu vârsta de peste 18 ani, cu obstrucție bronșică cărora li s-a efectuat screeningul astmului bronșic (PEF-metria, test cu salbutamol) pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total al pacienților cu vârsta de peste 18 ani care se află la evidența alergologului cu obstrucție bronșică pe parcursul ultimului an
2.	A spori <i>calitatea examinării clinice și paraclinice</i> a pacienților astmatici	2.1. Proporția de pacienți diagnosticați cu astm bronșic și supuși examenului standard pe parcursul ultimelor 6 luni, conform recomandărilor PCN AB	Numărul pacienților cu diagnostic confirmat de astm bronșic aflați sub supraveghere și supuși examenului standard pe parcursul ultimelor 6 luni, conform recomandărilor PCN AB x 100	Numărul total al pacienților cu diagnostic confirmat de astm bronșic, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimelor 6 luni
3.	A spori numărul de pacienți <i>la care astmul bronșic este controlat adecvat</i> în condițiile de ambulatoriu	3.1. Proporția de pacienți astmatici cu funcție pulmonară normală sau aproape normală	Numărul pacienților cu diagnostic confirmat de astm bronșic aflați sub supraveghere, la care s-a atins și este menținută funcția pulmonară normală (VEMS>75%) pe parcursul cel puțin a 3	Numărul total al pacienților cu diagnostic confirmat de astm bronșic, care se află sub supravegherea medicului de familie în ultimul an

No	Scopurile protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
			luni în ultimul an x 100	
		3.3. Proporția pacienților supravegheați, cu diagnosticul de astm bronșic confirmat, care au dezvoltat starea de rău astmatic	Numărul pacienților supravegheați, cu diagnoza de astm bronșic confirmat, care au dezvoltat starea de rău astmatic pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de pacienți care se află la evidența medicului de familie cu diagnostic confirmat de astm bronșic pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1. Triggerii astmului bronșic

Triggeri	Elemente de anamneză sugestivă	Metode de evitare
Substanțe care provoacă alergii din praful de casă (atît de mici, că nu sunt vizibile cu ochiul liber)	<ul style="list-style-type: none"> • apariția/agravarea simptomelor astmatice în case cu covoare • persane/mochete groase, draperii, mobilă tapițată, biblioteci cu cărți vechi în special în dormitor 	Recomandări: <ul style="list-style-type: none"> • spălarea săptămînală a lenjeriei de pat și paturilor și uscarea lor pe uscător sau la soare • fețele de pernă și plapuma trebuie să fie etanșe • înlocuirea covoarelor cu linoleum sau parchet, în special în dormitoare • în locul mobilierului tapițat, utilizarea vinilinei, pielii sau mobilei din lemn simplu • utilizarea aspiratoarelor cu filtru
Substanțe care provoacă alergii de la animalele cu blană	<ul style="list-style-type: none"> • apariția/agravarea bolii după luarea în casă (și în special în dormitor) a unei pisici, cîine sau rozătoare mici (hamster etc.) 	Recomandări: <ul style="list-style-type: none"> • de îndepărtat animalele din casă sau cel puțin din dormitor
Alimente	<ul style="list-style-type: none"> • apariția/agravarea bolii după alimentarea cu ouă, lapte, ciocolată, citrice, pește, miere de albiini, coloranți, aditivi 	Recomandări: <ul style="list-style-type: none"> • de exclus din alimentație aceste produse
Substanțe care provoacă alergii de la gîndaci	<ul style="list-style-type: none"> • existența a numeroși gîndaci în locuința pacientului 	Recomandări: <ul style="list-style-type: none"> • efectuarea curățeniei • de utilizat spray pesticid - însa doar atunci cînd pacientul nu este acasă
Polen și mucegai din exterior	<ul style="list-style-type: none"> • existența de suprafețe acoperite de mucegai în casa pacientului • astm sezonier (apariția/agravarea simptomelor într-o anumită perioadă a anului, în special după ploaie), deseori asociat cu rinită alergică sezonieră 	Recomandări: <ul style="list-style-type: none"> • schimbarea locului de trai • aflarea în casă cînd nivelul de polen este extrem de ridicat
Fumul de țigară (în cazul în care pacientul fumează sau inhalează fumul de la cei din jur)		Recomandări: <ul style="list-style-type: none"> • pacienții și persoanele care îi înconjoară nu trebuie să fumeze
Medicamente	<ul style="list-style-type: none"> • apariția/agravarea bolii după administrarea aspirinei sau altor AINS, beta-blocantelor, antibioticelor 	<ul style="list-style-type: none"> • a nu se administra β-blocanți, aspirină sau alte AINS în cazul în care aceste medicamente provoacă simptome de astm.
Activități fizice	<ul style="list-style-type: none"> • apariția/agravarea bolii după efort fizic 	Recomandări: <ul style="list-style-type: none"> • nu trebuie evitate activitățile fizice • se pot preveni simptomele prin inhalarea unui β2-agonist cu acțiune rapidă, unei cromone, sau unui modificador de leucotrienă înainte de efortul fizic.

Anexa 2. Medicamentele antiastmatice

Exemple de medicamente	Dozaj	Doza zilnică/24 ore (mică, medie, mare)	Numărul de administrări zilnice
<i>Medicamentele antiastmatice folosite în accesul de astm</i>			
<i>β₂ - agoniști cu durată scurtă de acțiune (inhalatori)</i>			
Salbutamol	200 μg 5 mg de prin nebulizer	600-800 μg	3-4
Fenoterol H	100 μg	600 μg	3-4
<i>Metilxantine</i>			
Aminofilina	2,4%- 5 ml	0,24g - 10,0 0,5 g/zi i/v	1-2
<i>Medicamentele antiastmatice folosite pentru controlul bolii</i>			
<i>Corticosteroidi inhalatori</i>			
Beclometazonă dipropionat	50 μg 250 μg	250-500 μg 500-1000 μg 1000-2000 μg	3-4
Budesonidă	50, 200, 400 μg	200-400 μg 400-800 μg 800-1200 μg	2
Fluticazonă propionat	25, 50, 125, 250 μg	100-250 μg 250-500 μg 500-1000 μg	1-2
Flunisolid	250 μg	500-1000 μg 1000-2000 μg >2000 μg	2
<i>Cromone</i>			
Cromoglicat disodic	5 mg/puf 20 mg/caps inhalare	20-30 mg 80-100 mg	4
Nedocromil de sodiu	2 mg/puf	16 mg	4
<i>Metilxantine cu eliberare prelungită</i>			
Teofilină retard	100, 200, 300, 400, mg	300-800 mg	1-2
Salbutamol retard	4 mg	8 mg	2
<i>β₂ - agoniști cu durată lungă de acțiune</i>			
Salmeterol	25 μg	50 μg 100 μg	2
*Formoterol	4,5; 12 μg	24 μg	2
<i>Anticolinergice</i>			
Bromură de ipratropiu	20 μg/puf	60 μg 120 μg	2-3
<i>Corticosteroidi administrați oral</i>			
Metilprednisolon	4 mg/cpm, fiole 20, 40 și 250 mg	7,5-60 mg/zi după necesitate	1-3
Prednisolon	5 mg/cpm, fiole 25 mg/1ml sau 30 mg/1ml	Cură scurtă: 40-60 mg/zi pentru 3-10 zile	1-2
Prednison	1 mg; 2,5; 5; 10; 20 și 25 mg/cpm	Cură scurtă: 40-60 mg/zi pentru 3-10 zile	1-2
<i>Antileucotriene</i>			
Montelukast	10 mg	10 mg	1

*Zafirlucast	20 mg	40 mg/zi	2
*Anticorpi anti IgE			
*Omalizumab	fiole 150 mg/5 ml	150-375 mg 1 dată la 2-4 săptămâni	1
Preparate combinate			
Salmeterol + Fluticazonă propionat (spray)	25 μg 50, 125, 250 μg	25+50 μg 25+125 μg 25+250 μg	2
Salmeterol + Fluticazonă propionat (diskhaler)	50 μg 100, 250, 500 μg	50+100 μg 50+250 μg 50+500 μg	2
*Formoterol + Budesonid	4,5; 12 μg 80, 160 μg	4,5 + 80 μg 12 + 160 μg	2-4
Fenoterol + Ipratropium bromid	50 μg 21 μg	50+21 μg 200+104 μg	3-6

* - medicamente ce nu sunt înregistrate în Republica Moldova.

Anexa 3. Formular de consultație la medicul de familie pentru astm bronșic

Pacient _____ **bărbat/femeie; Anul nașterii** _____

Factorii evaluați	Data	Data	Data	Data
1. Tuse (da/nu)				
2. Expectorații (da/nu, specificați)				
3. Wheezing (da/nu)				
4. Febră (da/nu, specificați)				
5. Dispnee (da/nu)				
6. Numărul de accesuri diurne (specificați)				
7. Numărul de accesuri nocturne (specificați)				
8. FR (specificați)				
9. FCC (specificați)				
10. Nivelul TA sistolice și diastolice (specificați)				
11. Raluri sibilante (da/nu, specificați)				
12. Fumatul (da/nu)				
13. Analiza generală a sîngelui				
14. Analiza generală urină				
15. PEF-metria (specificați)				
16. Spirografia (specificați)				
17. Glucoza în singe a jeun				
18. SaO ₂				
19. Radiografia toracică în 2 incidente				
20. Semne radiologice de complicații ale AB (da/nu)				
21. Examenul sputei la BAAR				

Anexa 4. Ghidul pacientului cu Astm Bronșic

Astmul bronșic la adulți (ghid pentru pacienți)

Cuprins

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Astmul bronșic

Diagnosticarea astmului bronșic

Tratamentul medicamentos al astmului bronșic

Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu astm bronșic în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor cu astm bronșic, dar poate fi util și pentru familiile acestora și pentru cei care doresc să afle mai multe despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și tratament care trebuie să fie disponibile în Serviciul de Sănătate. Nu sunt descrise în detaliu maladia în sine sau analizele și tratamentele necesare pentru aceasta. Aceste aspecte le puteți discuta cu cadrele medicale, adică cu medicul de familie sau o asistentă medicală. În ghid veți găsi exemple de întrebări pe care le puteți adresa pentru a obține mai multe explicații. Sunt prezentate, de asemenea, unele surse suplimentare de informații și sprijin.

Indicațiile din ghidul pentru pacienți acoperă:

- modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană are astm bronșic;
- modul în care factorii stilului de viață, cum sunt fumatul, alergenii pot să influențeze evoluția astmului bronșic;
- prescrierea medicamentelor pentru tratarea astmului bronșic;
- modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu astm bronșic.

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să ia în considerare necesitățile și preferințele Dvs. personale și aveți dreptul să fiți informat pe deplin și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate și înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este astmul bronșic și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Informația pe care o primiți de la cadrele medicale trebuie să includă detalii despre posibilele avantaje și riscuri ale diferitor tratamente. Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați, precum și informațiile pe care le primiți despre acestea, trebuie să ia în considerare toate necesitățile religioase, etnice sau culturale pe care le puteți avea. Trebuie să se ia în considerare și alți factori suplimentari, cum sunt dizabilitățile fizice sau de citire, problemele de vedere sau auz sau dificultățile de citire sau vorbire.

Astmul bronșic

Astmul bronșic este o afecțiune cronică ce se caracterizează printr-o hiperreactivitate a musculaturii bronșice care determină un răspuns exagerat bronhospastic la stimuli tolerați de persoanele normale: alergeni, polenuri, aer rece, efort fizic. Obstrucția apărută în urma contactului este reversibilă, exacerbările astmului și declansarea crizei popriu-zise fiind de cele mai multe ori urmarea unui proces inflamator la nivelul căilor aeriene pulmonare.

Astmul bronșic apare la persoane cu un anumit teren predispozant, fiind generat de o sensibilitate exagerată a bronșiilor la unul sau mai mulți factori.

Particularitatea bronșiilor de a reacționa prin constricție (bronhoconstricție) la stimuli care în mod obișnuit nu au nici un efect asupra celorlalți oameni, poartă denumirea de „hiperreactivitate bronșică nespecifică”.

O parte dintre pacienții care fac astm bronșic prezintă un răspuns particular al sistemului imunitar (sistem care are rolul de a ne apăra contra microbilor, etc.), răspuns anormal care constă în sensibilizarea organismului față de una sau mai multe substanțe din mediul înconjurător (alergeni); această particularitate este numită „atopie”.

Pe acest fond, contactul (repetat) cu un alergen (polen, păr de animale, acarieni, etc), substanțe volatile (insecticide, deodorante, etc.), medicamente (aspirina, indometacină, propranololul, etc.), poluarea

atmosferică provoacă, în principal, un spasm generalizat al musculaturii bronșice (bronhoconstricție) care produce micșorarea calibrului bronșic (obstrucție bronșică). Aerul va trece cu dificultate, respirația va deveni șuierătoare și va trebui să faceți un efort pentru a respira.

Astmul bronșic *nu poate fi vindecat*, dar cu o medicație adecvată, cu un bagaj suficient de informații referitoare la boală și la tratament, un pacient astmatic poate să trăiască (aproape) normal, poate să-și controleze bine/foarte bine simptomatologia.

Formele de manifestare ale astmului bronșic

Astmul bronșic se manifestă diferit la fiecare pacient, iar la același pacient, numărul și intensitatea simptomelor poate varia mult în funcție de numeroși factori (vechimea bolii, contactul cu factorii declanșatori, corectitudinea tratamentului, etc.).

Este util să cunoașteți formele frecvent întâlnite dar și forma sa gravă de manifestare:

• *Criza astmatică:*

- ✓ debut brusc atunci când veniți în contact cu un factor declanșator;
- ✓ durează, în general, o oră, fiind mai intensă în primele 10 – 15 minute;
- ✓ pe durata ei puteți prezenta unul sau mai multe simptome: dificultate respiratorie, respirație șuierătoare, tuse, constricție toracică;
- ✓ cedează spontan sau după ce utilizați medicația de „criză” (mai rapid);
- ✓ între crize activitatea poate fi normală.

• *Exacerbarea astmatică:*

- ✓ debutează progresiv fiind produsă, cel mai frecvent, de o viroză respiratorie sau expunere repetată la un factor declanșator;
- ✓ spre deosebire de criza simplă, exacerbarea astmatică durează ore/zile;
- ✓ în timpul unei exacerbări dificultatea respiratorie este permanentă, pe fondul căreia pot apare crize prelungite, cu răspuns slab la tratament;
- ✓ exacerbarea astmatică nu se remite de la sine;
- ✓ este obligatoriu să vă administrați medicația recomandată în planul pentru exacerbare (dacă aveți unul stabilit) și să consultați medicul.

• *Starea de rău astmatic:*

- ✓ este o mare urgență care trebuie tratată, în cel mai scurt timp, în spital;
- ✓ este o criză deosebită, de intensitate foarte mare și durată prelungită, care vă poate pune viața în pericol;
- ✓ apare după un contact prelungit cu un factor declanșator, când sînteți supus unui stres deosebit sau când ați făcut abuz de spray-ul de criză (cînd ați depășit foarte mult dozele recomandate).

Factorii declanșatori ai crizelor sînt acele substanțe (sau evenimente) care vă pot provoca criza de astm bronșic sau o agravare a stării dvs respiratorii. Pentru cei mai mulți dintre dvs, crizele sunt declanșate de alergeni.

Alergenul reprezintă o substanță prezentă în mediul înconjurător, inofensivă pentru majoritatea oamenilor, dar care la persoanele cu predispoziție genetică („atopice”), declanșează crize de astm (sau alte manifestări alergice).

Cei mai importanți alergeni:

- ✓ praful de casă care conține microorganisme cu potențial alergizant (acarieni)
- ✓ mușcăturile
- ✓ produsele de secreție ale animalelor, ale păsărilor de casă
- ✓ hrana peștilor de acvariu
- ✓ gîndacii de bucătărie
- ✓ polenul
- ✓ unele medicamente: aspirina, diclofenac, indometacin, fenilbutazonă, propranolol, metoprolol.

Cînd crizele de astm apar la locul de muncă sau imediat după încheierea lucrului, cu dispariția lor în *weekend*-uri sau concedii, factorul declanșator este un alergen (sau iritant) profesional: făina de grîu, medicamente, substanțe chimice (coloranți, vopsele, lacuri, formol, acetonă) etc.

O serie de factori non-alergici pot declanșa crizele (sau întrețin inflamația bronșică):

- ✓ poluanții atmosferici (ceața, fumul)

- ✓ aerul rece
- ✓ fumatul activ și pasiv
- ✓ efortul fizic, mai ales în aer rece, poate declanșa o criză în special după încetarea efortului
- ✓ stresul
- ✓ refluxul gastro-esofagian
- ✓ coloranții și aditivii alimentari (tartrazina din băuturi răcoritoare colorate).

Modul de evitare a factorilor declanșatori

- Reduceți în primul rând contactul cu praful de casă;
- Renunțați la obiectele mai puțin utile (bibelouri, tablouri, scrumiere), carpete, draperii groase, covoare, mochete care acumulează praf;
- Utilizați un covor din plastic, lavabil;
- Folosiți mobilă cât mai puțină și cât mai simplă, fără tapițerii (tapițate eventual doar cu piele sau înlocuitori);
- Aplicați măsurile de mai sus cel puțin pentru camera în care vă petreceți cel mai mult timp;
- Folosiți saltele și perne fără puf sau pene și fețe de pernă și huse pentru saltele din materiale sintetice, impermeabile;
- Spălați lenjeria de pat în apă fierbinte și uscați-o la soare;
- Evitați curățenia prin scuturare, periere, măturare; folosiți aspiratorul (ideal cel cu filtru de apă!) și acoperiți gura cu o mască de tifon umezit;
- Ventilați corespunzător locuința, în special baia și bucătăria, pentru a împiedica formarea mucegaiului;
- Dacă prezentați crize după expunerea la polen, încercați pe cât posibil, să stați în casă în perioadele de polenizare (mai ales în lunile mai – iunie), cu ferestrele închise, în special în zilele senine, cu vânt;
- Renunțați la animalele de casă, păsări, pești, plante de apartament;
- Dacă factorul declanșator este o substanță de la locul de muncă (crizele dispar în *weekend* sau în concedii) luați măsuri tehnologice care să reducă contactul cu această substanță: ventilarea spațiului, măști cu filtru iar în extremis schimbarea locului de muncă (medicul specialist în Medicina Muncii vă poate fi de un real folos).

Măsuri cu caracter general care pot îmbunătăți condiția dvs respiratorie

- Evitați fumatul activ și pasiv;
- Evitați *spray*-urile de cameră și deodorantele pe bază de aerosoli;
- Practicarea unor sporturi nu este contraindicată; puteți practica înotul, dar evitați aerul rece și uscat ori atmosfera poluată;
- Dacă trebuie să vă deplasați în aerul rece care vă poate declanșa o criză ori aveți antecedente de crize declanșate de efort, aceasta se poate preveni prin administrarea de *spray* de criză (1-2 pufuri) înainte de efort;
- Evitați medicamentele care vă pot declanșa crizele (Aspirina, Diclofenacul, Propranololul, etc.) și înlocuiți-le ori de câte ori este posibil (de exemplu: înlocuiți aspirina cu paracetamol în cazul în care ați răcit);
- Tratați energic infecțiile respiratorii virale și afecțiunile ORL (rinite, sinuzite) care pot contribui la alterarea condiției bolii;
- Evitați pe cât posibil stresurile de orice fel; problemele emoționale pot scade răspunsul la tratament sau chiar pot declanșa crizele;
- Dacă vă puteți alege orașul de domiciliu preferați orașele cu altitudine mai ridicată sau, chiar în cadrul aceluiași oraș, cartierele situate pe platouri, unde concentrația de poluanți este mai mică;
- Concediile la munte pot fi benefice (la altitudine concentrația de acarieni este minimă);
- Evitați deplasările la țară cu cazări în case bătrânești sau nelocuite, care au mult mobilier vechi, covoare de lână, perne de puf, plapumi neaerisite, etc.

Măsurarea funcției respiratorii

Măsurarea funcției respiratorii, în principal a gradului de obstrucție bronșică, este foarte importantă pentru a cunoaște și a trata un astm bronșic. Mulți dintre pacienți suportă bine o obstrucție bronșică

medie, iar medicul nu poate să-și dea seama, numai cu ajutorul stetoscopului, cât de importantă este aceasta.

În spital aparatul care măsoară funcția respiratorie se numește *spirometru*. Datele obținute cu acest aparat ne permit să apreciem severitatea bolii, gravitatea unei crize, răspunsul la tratament, etc.

Nu dorim să aprofundăm acest subiect vast, ci doar să vă informăm că spirometrul măsoară în principal:

- ✓ capacitatea pulmonară (volumul maxim de aer pe care-l poate primi plămînul);
- ✓ cantitatea de aer pe care o puteți expira forțat într-o secundă (VEMS = volumul expirator maxim pe secundă);

Remarcați că aceste măsurători se pot face doar în timpul unei internări sau la un control periodic, utilizînd o aparatură scumpă și un personal calificat.

La domiciliu în anumite situații, destul de numeroase, este foarte utilă măsurarea funcției respiratorii zilnice. Acest lucru se poate realiza acasă cu ajutorul unui dispozitiv simplu numit *peak-flow-meter*.

Acest aparat permite măsurarea debitului expirator de vîrf (PEF), din timpul unui expir forțat, parametru care reflectă foarte fidel gradul obstrucției bronșice (cu cât bronșia este mai spastică, cu atît PEF-ul va fi mai mic).

Măsurarea PEF-ului este utilă:

- ✓ în perioada stabilirii diagnosticului, pentru aprecierea severității astmului dvs
- ✓ pentru controlul astmului - scăderea PEF-ului anunță agravarea bolii dvs și vă dă posibilitatea să interveniți cu medicația adecvată
- ✓ cînd se introduce un nou medicament, pentru a evalua răspunsul la acest nou tratament
- ✓ la pacienții cu forme instabile de boală.

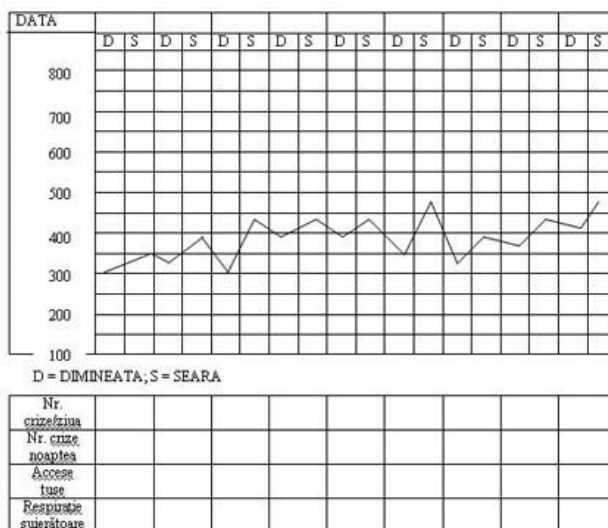
Peak-flow-meter-ele disponibile:

- ✓ peak-flow-meter-ul Glaxo (cilindric, cu inel);
- ✓ peak-flow-meter-ul cu cursor (mult mai exact);
- ✓ peak-flow-meter electronic AM1, mult mai complex, care poate înregistra, alături de valoarea PEF-ului și simptomele pe care le prezentați (dificultate respiratorie, tuse, *wheezing*), răspunsul la tratament, pe o perioadă de 30 zile (citirea și analiza datelor făcîndu-se cu ajutorul unui calculator).

Utilizarea corectă a *peak-flow-meter*-ului cu cursor

1. Stați relaxat, pe un scaun, cu aparatul în mîna dreaptă, în poziție orizontală;
2. Deplasați cursorul (săgeata) în poziția „0”;
3. Trageți aer adînc în piept (umpleți plămîinii la maximum cu aer);
4. Lipiți bine buzele pe piesa cilindrică a aparatului, fără ca limba să intre în tub;
5. Suflați aerul cu toată puterea, cît mai repede;
6. Scoateți aparatul din gură și notați valoarea la care s-a oprit cursorul (săgeata);
7. Repetați manevra de trei ori; din cele trei valori obținute, notați pe fișă doar valoarea cea mai mare (care reprezintă PEF-ul dvs din acel moment al zilei).

Măsurătorile se fac de două ori pe zi: dimineața și seara, de preferat la aceleași ore, pe perioade de timp stabilite de medicul dvs, cu înregistrarea riguroasă a valorilor în graficul care v-a fost pus la dispoziție (vedeți modelul de mai jos).



Dispozitive inhalatorii

Marea majoritate a medicamentelor în astm sunt foarte eficiente atunci când sunt inhalate, pentru că ajung direct pe bronhii.

Medicația inhalatorie are două mari avantaje:

- ✓ acționează foarte rapid, la foarte scurt timp după ce medicamentul ajunge pe bronhii
- ✓ sunt necesare doze mult mai mici, cu efecte secundare mai reduse, decât același medicament administrat în tablete sau injecții.

Cele mai cunoscute dispozitive prezente în Moldova în prezent, cu mențiunea că firmele de medicamente creează în permanență noi forme, mai ușor de utilizat, pe care le veți întâlni în scurt timp și în serviciile noastre:

- ✓ *spray*-ul (aerosolii presurizați) - se prezintă sub forma unei mici butelii metalice, care conține o anumită cantitate de medicament, dizolvată într-un lichid; pentru ca medicamentul să fie eliberat din butelie, producătorul a introdus, sub presiune, un gaz propulsor; butelia este introdusă într-un cilindru de plastic prevăzut cu manșon pentru introdus între buze (piesa bucală).
- ✓ dispozitivul tip DISKHALER poate fi încărcat cu 30 sau 60 doze și este prevăzut cu un contor care semnalează numărul de doze rămase.
- ✓ dispozitivul tip TURBOHALER este un dispozitiv cilindric în care au fost încărcate doze de medicament (50-200), sub formă de pulbere foarte fină.
- ✓ nebulizatoarele transformă soluțiile medicamentoase în vapori fini care sunt inhalați cu ajutorul unei măști speciale sau printr-o piesă bucală.
- ✓ *spacer*-ul este un recipient de plastic care are la un capăt un orificiu la care se adaptează *spray*-ul, iar la celălalt capăt un cilindru de care lipiți buzele; piesa bucală este prevăzută cu o valvă, care vă permite să inhalați aerul din cameră dar vă împiedică să expirați prin ea.

Utilizarea corectă a dispozitivului tip „*spray*”

- stați într-o poziție relaxată, pe un scaun (sau în picioare)
- scoateți capacul de protecție al *spray*-ului
- țineți *spray*-ul cu piesa bucală în jos, în „pensa” formată între degetul mare și arătător
- agitați flaconul de 3 - 4 ori
- dați aerul afară din plămâni
- puneți *spray*-ul între buze, cu buzele bine lipite de flacon
- începeți un inspir profund, imediat ce ați început inspirul, apăsați o singură dată pe flacon
- continuați inspirul pînă la capăt și blocați respirația 10 secunde (numărați pînă la 10).

Greșeli de utilizare:

- dacă nu sincronizați momentul începerii inspirului cu apăsarea pe flacon, aerosolii se descarcă în gît și deci nu ajung în bronhii
- dacă la sfîrșitul inspirului nu blocați respirația 10 secunde (minim 5), o mare parte din aerosoli (medicament) vor fi eliminați prin expir (se pierd).

Diagnosticul de astm bronșic se stabilește în baza manifestărilor bolii (dispnee, *wheezing*, tuse, opresiune toracică, semne fizice pe care medicul le evidențiază în timpul examinării bolnavului) și este confirmat prin examinarea funcției pulmonare care va determina semne de obstrucție bronșică reversibilă.

Testele și analizele obligatorii

PEF-metria cu determinarea reversibilității se va efectua la toți bolnavii cu obstrucție bronșică. Analizele trebuie să includă o analiză de urină, analiza sîngelui (dintr-o probă de sînge) și analiza sputei la micobacteria tuberculozei (ultima se petrece obligator pacientilor cu simptome de infecție respiratorie pentru diferențierea cu tuberculoza pulmonară). Radiografia cutiei toracice la fel va fi o parte componentă în stabilirea diagnosticului prin prezența semnelor radiologice de hiperinflație pulmonară și excluderea posibilităților complicații sau altor leziuni pulmonare.

Diagnosticul de astm bronșic rămîne incert fără o confirmare la spirometrie. Prin urmare spirometria cu teste farmacologice și de efort este o investigație obligatorie pentru confirmarea diagnosticului.

După obținerea rezultatelor testelor și analizelor medicul de familie trebuie să discute rezultatul cu Dvs. și să vă comunice modalitățile de tratament.

Tratamentul medicamentos

Dacă la prima consultație vi s-a stabilit diagnosticul de astm bronșic, medicul evaluează severitatea bolii și criteriile de spitalizare.

Diagnosticul de astm bronșic odată stabilit necesită modificarea stilului de viață și inițierea tratamentului bronholic și antiinflamator conform nivelului de control al astmului.

Medicația de criză

Medicația de criză este reprezentată de acele medicamente pe care le utilizați în timpul crizei pentru a obține o dilatație bronșică în timpul cel mai scurt, respectiv pentru a face să dispară dificultatea respiratorie.

Efectul terapeutic al acestor medicamente:

- Principalul efect terapeutic este dilatarea bronhiilor, în felul acesta ușurînd pătrunderea aerului în plămîni, de aceea ele se numesc medicamente bronhodilatatoare;

- Se folosesc în special în crize deoarece efectul lor terapeutic se instalează imediat (2-5 minute) și durează aproximativ 6 ore (acțiune scurtă);

- Rețineți numele lor generic de „bronhodilatatoare cu acțiune scurtă” pentru a le deosebi de alte medicamente bronhodilatatoare cu acțiune lungă (12 ore), pe care nu le veți utiliza în criză.

- Medicamentele bronhodilatatoare se găsesc sub formă de *spray*, dozoare cu pulbere (turbohaler, diskhaler, etc.), fiole sau tablete. Forma cea mai frecvent utilizată este de *spray*.

- Calea ideală de administrare a medicației de criză este cea inhalatorie pentru că medicamentul acționează direct pe mucoasa bronhiilor, intră în acțiune imediat, iar efectele secundare (nedorite) sunt minime, comparativ cu forma injectabilă.

La persoanele care folosesc abuziv „*spray*-ul de criză” pot apare **efecte adverse**:

- palpitații;
- dureri de cap;
- agitație;
- tremurături.

Bronhodilatatoarele cu acțiune scurtă vor fi utilizate cu **prudență** la bolnavii cu :

- tahicardie;
- aritmii cardiace;
- cardiopatie ischemică cronică;
- insuficiență cardiacă.

Medicația de control

Sub această denumire sunt cunoscute medicamentele care se administrează în mod regulat, pe perioade mari de timp (sau continuu) pentru:

- a împiedica evoluția bolii;
- a reduce numărul și severitatea crizelor.

În funcție de severitatea bolii dvs., medicul vă poate prescrie unul sau mai multe medicamente de control (excepție fac pacienții care au crize foarte rare).

Anexa 5. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu astm bronșic

1. **Spirografia completată de testul cu bronhodilatator** este decisivă în stabilirea diagnosticului de astm bronșic la nivelul specialistului (ftiziopneumologul care examinează pacienții primar depistați, pacienții cu dificultăți de diagnostic diferențial și cu eșec de tratament conform schemei stabilite în dependență de nivelul de control al bolii), la nivelul de staționar (pacienții spitalizați). Metoda permite documentarea sindromului bronhoobstructiv reversibil și diferențierea de bronhopneumopatia cronică obstructivă.
Considerăm necesară implementarea obligatorie la nivelul specialistului (ftiziopneumolog, alergolog) și al staționarului a acestei investigații.
2. **Puls-oximetria** în mod rapid și neinvaziv ne oferă informații despre saturația sîngelui periferic cu oxigen, astfel completînd criteriile de spitalizare prin confirmarea insuficienței respiratorii. De asemenea puls-oximetria este recomandată ca și metodă obligatorie de investigare a pacienților spitalizați în toate ghidurile internaționale.
Considerăm necesară implementarea obligatorie la nivelul medicului de familie, specialistului (ftiziopneumolog, alergolog) și al staționarului a acestei investigații.
3. **PEF-metria** permite evidențierea reducerii fluxului aerian, iar completată de testul cu bronhodilatator permite suspectarea astmului bronșic la nivelul medicilor de familie. După confirmarea diagnosticului este utilă în aprecierea eficacității terapiei administrate prin monitorizarea PEF matinal și vespéral.
Considerăm necesară aprovizionarea pacienților astmatici cu PEF-metre, iar a medicilor de familie, ftiziopneumologilor și alergologilor cu PEF-metre și piese bucale de o singură folosință.
4. **Spacer-ul** este un recipient de plastic care permite reducerea efectelor adverse ale CSI.
Considerăm necesară aprovizionarea pacienților astmatici cu spacer.

BIBLIOGRAFIE

1. BOGDAN M.A., MIHĂLȚAN F., BUMBĂCEA D. - Managementul astmului bronșic la adulți, Amaltea, 1999, 48 p
2. BOTNARU V. Astmul bronșic. Chișinău, 2000, 94 p
3. BOTNARU V. Bolile aparatului respirator. Chișinău, 2001, 637 p
4. BOTNARU V. Semiologia radiologică a toracelui, Chișinău, 2005, 400 p
5. GHERASIM L. - Medicină internă, Vol. I - Bolile aparatului respirator și aparatului locomotor, Editura Medicală, București, 1995
6. Global strategy for asthma management and prevention, NHLB/WHO Workshop report, National Heart, Lung and Blood Institute publication 1995; 2006; 2007
7. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying ‘well controlled’ and ‘not well controlled’ asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006; 100(4):616-21
8. Highlights of the Expert Panel Report 2: Ghidelines for diagnosis and management of asthma, National Heart, Lung and Blood Institute publication nr. 97-4051A, 1997
9. LERU P. - Astmul bronșic: 200 întrebări și răspunsuri, Amaltea, 1999, 112 p
10. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469-78
11. MIHĂLȚAN F., ULMEANU R., STOICESCU I., GHILENCEA L. - Astmul. Ce este și cum îl tratăm. Ghid actualizat pentru practician, București, 1998
12. POPESCU F.D. - Farmacoterapie inhalatorie, Ed. Sitech, 1996
13. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822-33
14. Чучалин А.Г. - Бронхиальная астма, Москва, 1997