

ASPECTE CLINICO-TERAPEUTICE ÎN STAREA DE RĂU ASTMATIC

E. Ciofu*, D. Orășeanu*, C. Ulmeanu*, Nicoleta Bâscă**,
Irina Drăgușanu*, Daniela Păcurar*

REZUMAT

Starea de rău astmatic se definește ca un bronhospasm prelungit rezistent la terapia bronhodilatatoare. La majoritatea copiilor starea de rău astmatic se instalează lent, dar la o anumită categorie decompensarea apare în câteva ore.

Acest articol insistă asupra strategiilor de stabilizare inițială și tratament a copiilor cu stare de rău astmatic.

Oxigenul, beta-adrenergicele inhalatorii și corticosteroizii rămân esențiale pentru terapia exacerbării severe. Bromura de ipratropium se poate asocia la pacienții care nu răspund la terapia standard. Teofilina poate fi utilizată în terapia astmului de formă severă ca terapie adjuvantă. Antibioticele sunt indicate doar în astmul complicat cu infecții de tip sinuzită sau pneumonie. Sulfatul de magneziu sau helioxul poate avea un rol la copilul astmatic la care alte mijloace terapeutice au fost ineficace. Ventilația mecanică are multe complicații.

Cuvinte cheie: copil, stare de rău astmatic, tratament.

ABSTRACT

Clinical and Therapeutical Aspects in Status Asthmaticus

Status asthmaticus is defined as acute bronchospasm that is resistant to bronchodilator therapy. Most children with status asthmaticus present with a history of gradual deterioration over days, but a subgroup of patients will have suffered rapid decompensation over hours. This article focuses on the strategies for the initial stabilization and management of the child with life-threatening status asthmaticus.

Oxygen, inhaled β adrenergic agonists and corticosteroids remain the cornerstones of therapy for the child with a severe exacerbation of asthma. Ipratropium bromide provides additional bronchodilation in the patient who does not respond to standard therapy. Theophylline may have a role in chronic outpatient management of asthma, but the data supporting the addition of this medication in acute therapy of status asthmaticus are inconclusive.

Antibiotics are only indicated in children with asthma complicated by infections, such as sinusitis or pneumonia. Magnesium sulfate or Heliox may have a role in helping the asthmatic child who is critically ill and for whom other interventions have failed. Mechanical ventilation has many complications.

Key words: child, status asthmaticus, therapy.

Starea de rău astmatic este cea mai gravă dintre manifestările acute ale astmului bronșic și constă într-un paroxism de dispnee expiratorie de o asemenea severitate încât întrunește toate criteriile clinico-biologice ale unei insuficiențe respiratorii acute. Sunt considerate definitorii două elemente:

- severitate clinico-biologică
- lipsa de răspuns la bronhodilatatoarele utilizate până atunci.

O serie de studii făcute asupra pacienților cu stare de rău astmatic au dus la observarea anumitor caracteristici, și anume:

- majoritatea pacienților cu astm fatal au peste 14 ani, sunt băieți și se prezintă la medic în cursul nopții;
- accidentul major apare la pacienții cunoscuți cu astm sever, care au întrerupt brusc corticoterapia sau au probleme de ordin psihologic;
- examenul anatomo-patologic efectuat post mortem a demonstrat reducerea numărului de eozinofile și creșterea celui de neutrofile.

Majoritatea copiilor cu stare de rău astmatic prezintă o deteriorare gradată în câteva zile, dar există și cazuri în care decompensarea apare rapid în câteva ore. În prezent, după modul de debut, în starea de rău astmatic se descriu două forme:

1. În starea de rău astmatic cu debut lent deteriorarea poate fi apreciată pe baza datelor examenului clinic (tiraj sever, modificarea stării de conștiență). Wheezing-ul nu se corelează cu severitatea. Puls paradoxal peste 10 mmHg. Oximetria evaluează gradul hipoxiei și răspunsul la terapie (se consideră că evoluția va fi favorabilă dacă hipoxia se reduce la administrarea de salbutamol în aerosoli). PaCO_2 peste 42 mmHG indică evoluția spre insuficiență respiratorie ca și reducerea PEF sub 40%.

2. Astmul asfrixic rapid este definit ca fiind situația în care copilul necesită ventilație asistată în primele 3 ore de la prezentarea în serviciul de urgență. Acești copii prezintă la examenul clinic lipsa murmurului vezicular la auscultație, acidoză mixtă hipercapnie extremă (peste 100 mmHg). Această formă clinică este mai frecventă la băieți și se complică adesea cu stop respirator, necesitând protezare

* Prof. Dr. Eugen Ciofu, Conf. Dr. Dumitru Orășeanu, Conf. Dr. Coriolan Ulmeanu, Dr. Irina Drăgușanu, Dr. Daniela Păcurar -
Clinica de Pediatrie Spitalul Clinic Central de Copii „Grigore Alexandrescu” București
** Dr. Nicoleta Bâscă, Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” București

respiratorie 24-48 ore.

Fiind o maximă urgență, tratamentul stării de rău astmatic cuprinde măsuri terapeutice aplicate înaintea internării și după internarea în spital.

A. Terapia de urgență înainte de prezentare la spital este aplicată de către echipa ambulanței și constă în:

- administrarea de O₂
- ventilație asistată, la absența murmurului vezicular
- administrarea de terbutalină sau epinefrină s.c. la pacienții incapabili de a primi beta 2 agoniști inhalatori
- aerosoli cu salbutamol dacă există echipamentul necesar pe ambulanță.

B. Terapia în serviciul de urgență și în cursul spitalizării

1. **Administrarea O₂** umidificat are ca scop menținerea unei Sat O₂ > 95%. Hipoxia se produce în urma dezechilibrului ventilație-perfuzie și are o serie de efecte adverse: hipertensiune pulmonară, bronhoconstricție, scăderea eliberării O₂ la nivel tisular. Hipoxia este ușor de corectat prin administrarea de oxigen.

2. Administrarea de beta 2 agoniști

Mecanismul intracelular de acțiune al acestora constă într-o modificare conformațională a receptorului care va activa enzima de suprafață (adenilciclaza) cu conversia ATP în cAMP și fosforilarea consecutivă a proteinkinazei A. Se produce astfel relaxarea musculaturii bronșice.

Deși există numeroși beta 2 agoniști inhalatori, cei mai folosiți sunt: albuterol, terbutalină și metaproterenol. Albuterolul are o acțiune de mai lungă durată și o selectivitate beta 2 mai mare ca proterenolul. Beta 2 agoniștii cu durată lungă de acțiune de tip Salmeterol nu sunt indicați în starea de rău astmatic. Nebulizările cu albuterol rămân de primă alegere ca terapie bronhodilatatoare în urgență. Terapia standard cuprinde doze de 0,15 mg/kg (0,03 ml/kg din soluția 0,5%), maxim 5 mg (1 ml) diluat în 2,5-3 ml ser fiziologic utilizate la fiecare 20 minute. Dozele mai mici nu sunt avantajoase datorită eficacității mai mici și prezenței acelorași efecte adverse. Dacă nu s-a obținut ameliorare după 3 administrări de aerosoli se optează pentru corticosteroizi, spitalizare și administrare de aerosoli cu albuterol continuu în doză de 0,6-1 mg/kg/oră (0,12-0,18 ml/kg/oră) până la apariția ameliorării sau a efectelor adverse (tahicardie, vărsături). Prin această metodă doar aproximativ 10% din substanța activă ajunge la nivelul căilor respiratorii distale, motiv pentru care diluția albuterolului se face în 2,5-3 ml nebulizat sub flux de oxigen de 6-7 l/minut.

Dacă există posibilitatea de a administra albuterol puff se vor folosi 2-4 puff la fiecare 20 minute.

Administrarea s.c. de beta 2 agoniști are puține indicații:

- decompensare rapidă
- lipsa de răspuns la beta 2 inhalatori
- lipsa de cooperare

Doza de epinefrină (1%/₁₀₀) sau terbutalină (1%/₁₀₀) este de 0,01 ml/kg (max. 0,3 ml) s.c. Deși terbutalina este considerată mai specifică pe receptorii beta 2, în practică

efectele celor 2 sunt comparabile.

Administrarea de beta 2 agoniști i.v. se face doar în serviciul de reanimare cu monitorizare cardio-respiratorie. Se administrează Ventolin i.v. în doză de atac de 5 γ/kg/5 minute urmată de o perfuzie de 1 γ/kg/minut crescut pe paliere cu 0,2 γ/kg/minut până la obținerea efectului (maxim 5 γ/kg/minut).

Există unele dovezi că utilizarea de lungă durată a beta 2 agoniștilor determină inhibiția proliferării celulelor musculaturii bronșice. De asemenea, beta 2 agoniștii accentuează dezechilibrul ventilație-perfuzie și hipoxia, prin vasodilatația pe care o produc. Cele mai frecvente efecte adverse sunt: tahicardia, aritmii, hipopotasemia, în special administrarea parenterală.

3. **Agoniștii anticolinergici** se asociază în aerosoli administrării de beta 2 agoniști, știut fiind faptul că efectul bronhodilatator este mai intens decât pentru fiecare substanță în parte.

Mecanismul de acțiune constă în blocarea receptorilor muscarinici (predominant M₃) cu apariția bronhodilatației. Cel mai folosit este ipratropium bromid, utilizat în asocierea cu albuterolul, în doză de 0,5 mg la copil și adolescent și 0,25 mg la sugar și copilul sub 5 ani. Efectul său durează 4 ore; se preferă administrarea la 20 minute.

4. Corticoizii au următoarele acțiuni:

- creșterea sensibilității receptorilor beta 2 adrenergici (scăderea tahifilaxiei)
- creșterea acțiunii adenilatcilaziei
- eozinopenie, neutrofilie cu bazopenie
- reducerea inflamației
- reducerea sintezei de IgE
- efecte pe mastocite, bazofile sau mediatori
 - reducerea numărului de mastocite în mucoasă
 - inhibarea mediatorilor eliberați din bazofile (nu și din mastocite) - in vitro
 - inhibarea mediatorilor eliberați de mastocitele din mucoasă - in vivo
 - inhibarea sintezei de histamină
 - inhibarea eliberării de acid arahidonic
 - scăderea activității endopeptidazei neutre
 - inhibarea producerii de citochine
- vasoconstricție
- scăderea permeabilității vasculare
- scăderea reacțiilor întârziate
- inhibarea secreției de mucus

Folosirea lor este esențială în tratamentul astmului refractar. Se pot administra p.o. sau parenteral.

Prednisonul sau prednisolonul p.o. se recomandă la pacienți fără modificări ale stării de conștiență, administrat concomitent cu beta 2 agoniști inhalatori în doză de 0,5 mg/kg/6 ore (maxim 40-60 mg/zi, 3-5 zile). În atacul sever se impune administrarea pe cale parenterală. Se poate administra metilprednisolon i.m. (4 mg/kg) în doză unică, concomitent cu prima ședință de aerosoli sau metilprednisolon i.v. 1-2 mg/kg dacă nu se observă ameliorare de la debutul terapiei inhalatorii.

Efectul se instalează la 3 ore și este maxim la 8-12 ore. Eficacitatea este aceeași la administrarea p.o. și parenteral.

5. **Teofilina.** Mecanismul de acțiune a rămas practic neclar și include:

- inhibiția fosfodiesterazei
- interacțiunea cu proteina G (proteina reglatoare a guaninei)

- antagonizarea adenosinei
- eliberarea indirectă de catecolamine
- efect de metabolism fosfolipidic
- efect de recaptarea Ca și utilizarea sa
- efect antiinflamator prin reducerea infiltratului cu PMN-E la nivelul căilor respiratorii
- antagonizarea prostaglandinelor

Terapia i.v. este indicată la lipsa de răspuns după administrarea de beta 2 agoniști și corticosteroidi (anumite studii îi contestă efectul benefic).

Doza de încărcare este de 6-8 mg/kg i.v. urmată de o perfuzie continuă în ritm 0,2-1 mg/kg/oră. Este necesară monitorizarea teofilinei la 6 ore și apoi zilnic. O serie de factori pot modifica nivelul seric al teofilinei.

Factori care cresc nivelul teofilinei: insuficiență hepatică, insuficiența cardiacă, boli obstructive cronice pulmonare, infecții virale acute, dietele bogate în hidrocarbonate și sărace în proteine, vaccinul antigripal, medicamente: troleandomicina, eritromicina, allopurinol, cimetidina, propanolol, ciprofloxacina, contraceptivele orale.

Factorii care scad nivelul teofilinei sangvine: vârsta sub 16 ani, fumatul, dieta hiperproteică și săracă în hidrocarbonate, cărbune vegetal, medicamente: fenobarbital, fenitoina, rifampicina, carbamazepina, izoproterenol.

6. **Antibioterapia** este disputată. Se consideră că nu este necesară administrarea antibioticelor în stare de rău astmatic necomplicată cu infecții.

7. Mijloace terapeutice potențiale

a. **Sulfatul de magneziu** - rolul său este puțin cunoscut în tratamentul stării de rău astmatic în pediatrie. Se pare că acționează prin:

- prevenirea hipomagnezimei caracteristice atacului de astm
- inhibarea canalelor de calciu cu prevenirea bronhoconstricției calcicu mediate
- creșterea forței mușchilor respiratori
- reducerea bronhoconstricției mediată de histamină și metacolină
- reducerea eliberării de acetilcolină la nivelul joncțiunii neuromusculare.

Efectul apare la 20 minute de la administrarea i.v., dar nu și la administrarea în aerosoli. Dozele folosite sunt de 75 mg/kg i.v. în 20 minute la fiecare 6 ore (nivelul seric eficace este de 4-6 mg/dl). Efectele adverse citate sunt: hipotensiune prin vasodilație periferică, areflexie, reducerea forței musculare, deprimare respiratorie, modificări de conducere cardiacă. Această terapie este contraindicată în caz de insuficiență renală, BAV, miastenia gravis.

b. **Ketamina** este un agent folosit în inducția anesteziei în caz de ventilație mecanică în astmul bronșic, dar i se descrie și un efect bronhodilatator.

Doza recomandată este de 0,2 mg/kg de Ketamină hidrocloridă urmată de 0,5 mg/kg/oră, 3 ore. În caz de reacții disforice, se reduce doza inițială de 0,1 mg/kg. Nu există studii pediatrice.

c. **Heliox** este o combinație de O₂ și Helium cu densitatea sub a aerului în proporții de 80/20, 70/30 sau 60/40. Acesta reduce rezistența căilor aeriene prin reducerea turbulenței fluxului datorită densității sale scăzute. Scade astfel efortul respirator și oboseala musculară, se reduce pulsul paradoxal și crește PEF. Acest agent este încă în studiu, deși rezultatele sunt promițătoare.

8. Suportul ventilator

Decizia de intubație în stare de rău astmatic se ia pe baza datelor clinice (respirație ineficientă, modificarea stării de conștiență, tulburări de ritm respirator) confirmate de hipoxia severă și hipercapnie. Intubația va fi practică de

urgență în: astmul asfrixic, stop respirator, comă după administrarea prealabilă de atropină i.v. 0,01 mg/kg. Se va practica intubația orală care permite un calibru mai mare al sondei, accesul ușor cu bronhoscopul, aspirare și nu este împiedicată de o eventuală polipoză sau sinuzită.

Pacienții conștienți vor fi sedați și curarizați pentru a se împiedica: tusea, regurgitația, bronhospasmul sever.

Se administrează ketamină 2 mg/kg i.v. (în doză 0,5 mg/kg/minut) continuată cu un medicament anticolinergic (atropină 0,01 mg/kg i.v. sau glicopirilat 0,05 mg/kg i.v.) pentru a contracara hipersecreția orofaringiană produsă de ketamină.

Ketamina crește tonusul simpatic și poate determina tahicardie, hipertensiune, convulsii, delir.

Se contraindică administrarea de morfină (produce hipotensiune, eliberare de histamină și brancardie mediată vagal) ca și cea de propofol (nu poate controla exact profunzimea anesteziei).

Se pot utiliza, de asemenea, pentru sedare midazolam 0,1 mg (0,05-0,15 mg/kg) care previne și halucinațiile induse de ketamină.

Pentru obținerea unei paralizii cu efect rapid și durată scurtă se preferă succinilcolina i.v. 1-2 mg/kg.

Principalele complicații în perioada intubației sunt accentuarea bronhospasmului și apariția hipotensiunii (datorată hiperinflației, creșterii presiunii intratoracice, vasodilației sistemice prin beta 2 agoniști, depresiei miocardice prin sedative).

Strategia ventilatorie permite administrarea de O₂ 100% și cuprinde diferite moduri de ventilație.

Ventilația cu volum controlat folosește volume curente de 10-12 ml/kg, permite un timp expirator lung (5-6 secunde) și frecvențe respiratorii reduse 10-15 respirații/minut. Timpul expirator trebuie să dureze 1 secundă. Presiunea expiratorie pozitivă este contraindicată deoarece accentuează hiperinflația pulmonară. Ideal, presiunea maximă inspiratorie trebuie să fie sub 40 cm H₂O.

Ventilația cu presiune controlată este de preferat. Presiunea inspiratorie este ajustată astfel încât să permită o expansiune pulmonară adecvată și frecvent este sub 40 cm H₂O. Ventilatorul va măsura volumul expirator obținut cu această presiune (ideal 10-12 ml/kg). În momentul ameliorării, volumul expirator crește ceea ce va permite reducerea presiunii inspiratorii.

Se va continua terapia bronhodilatatoare cu administrarea de beta adrenergice pe sonda de intubație. Lipsa de răspuns la beta 2 adrenergice este indicație de folosire a halotanului sau izofluranului.

Monitorizarea bolnavului va cuprinde:

- elemente clinice: FR, AV, TA
- gazele sangvine la 15 minute
- Sat O₂ continuu
- radiografie toracică zilnic

În momentul ameliorării se va suprima paralizia și se va reduce sedarea. Se va institui ventilație intermitentă sincronizată (volum curent 6-10 ml/kg, FR = 2-10/minut, PIP = 30 cm H₂O). Extubarea se va produce la respirație adecvată și oxigenare bună, fără hipercapnie (aprox. 48 ore).

BIBLIOGRAFIE

1. **ASTHMA MANAGEMENT THE FUTURE?:** European Respiratory Review, Vol. 4, Nr. 21, April 1994
2. **MANAGEMENT OF PEDIATRIC ASTHMA:** An International Consensus, Londra, noiembrie 1996
3. **ALBERTINI M., T. BOURRIER, V. CHECHE, L. DAGEVILLE:** Les deces par asthme chez l'enfant - Arch. Pediatr. (1994), 333-336

4 DUTAN G., A JUCHET-GIBON, F. RANCE, F. BREMONT: Traitement de la crise d'asthme chez l'enfant - *Arch. Pediatr* (1995), 160-168

5 DELACOURT C., J. DEE BLIC., M. LEBOURGEOIS., P. SCHEINMANN: Interet du bromure d'iprotropium dans la crise d'asthme de l'enfant - *Arch. Pediatr* (1994), 1, 87-92

6 JACGZ-AIGRAIN E., P. BURTIN, I. AZEVEDO, I.M. CAVAILLON, I.P. CEZARD: Les corticoides: pharmacologie et indications des cures courtes en pediatrie - *Arch. Pediatr* (1995), 2, 353-364

7. CONSENSUL PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI

TRATAMENTUL ASTMULUI BRONȘIC: Pneumoftiziologia, vol. XLII, nr 3, 1993

8 HUAULT GILBERT, B. LABRUNE. - Pediatrie d'urgence - *Medicine - Sciences- Flammarion*, 1993

9. CIOFU E., CARMEN CIOFU - Esențialul în pediatrie - *Editura Amaltea*, 1995

10 GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION: National Heart - Lung and Blood Institute, *Nh BLI/WHO*, 1995, 95, 36-59

11. BLIC DE J. Pour la prise en charge globale de l'asthme, *Pediatrie Pratique*, nr. 80, 1996

**FIRST MONITOR ROMANIA - CANADA
ESTE DISTRIBUTOR AUTORIZAT PENTRU URMĂTOARELE PRODUSE
UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL H.I.V./S.I.D.A.**

● Inhibitori nucleozidici de revers transcriptaza

NOVO-AZT	(ZIDOVUDINA)	NOVOPHARM (Canada)
RETROVIR	(ZIDOVUDINĂ)	GLAXO WELLCOME (Anglia)
EPIVIR	(LAMIVUDINĂ)	GLAXO WELLCOME (Anglia)
HIVID	(ZALCITABINA)	ROCHE PHARMACEUTICAL (Elveția)
ZERIT	(STAVUDINĂ)	BRISTOL - MEYERS - SQUIBB (Anglia)
VIDEX	(DIDANOZINĂ)	BRISTOL - MEYERS - SQUIBB (Anglia)
	(sub înregistrare)	

● Inhibitori de proteaza

INVIRASE	(SAQUINAVIR)	ROCHE PHARMACEUTICALS (Elveția)
CRIXIVAN	(INDINAVIR)	MERCK, SHARP & DOHME (SUA)
VIRACEPT	(NELFINAVIR)	ROCHE PHARMACEUTICALS (Elveția)

● Medicație antivirală pentru infecțiile cu citomegalovirus asociate infecțiilor HIV/SIDA

CYMEVENE	(GANCICLOVIR)	ROCHE PHARMACEUTICALS (Elveția)
----------	---------------	---------------------------------

● Adjuvante

ROFERONA	(INTERFERON α_2 - A)	ROCHE PHARMACEUTICALS (Elveția)
NEUPOGEN	(FILGRASTIM)	ROCHE PHARMACEUTICALS (Elveția)

● Vitamine și polivitamine

CHILDREN'S CHEWABLE VITAMINS		ROCHE PHARMACEUTICALS (Elveția)
SUPRADYN		NOVOPHARM (Canada)
BEROCCA		ROCHE PHARMACEUTICALS (Elveția)
REDOXON		ROCHE PHARMACEUTICALS (Elveția)

● Antibiotice și chimioterapice

ROCEPHIN	(CEFTRIAXON)	ROCHE PHARMACEUTICALS (Elveția)
BACTRIM	(COTRIMOXAZOL)	ROCHE PHARMACEUTICALS (Elveția)
NOVO-TRIMEL	(COTRIMOXAZOL)	NOVOPHARM (Canada)
NOVO-AMPICILLIN	(AMPICILINĂ)	NOVOPHARM (Canada)
NOVOAMOXIN	(AMOXICILINĂ)	NOVOPHARM (Canada)
NOVO RYTHRO ETHYL SUCCINAT	(ERITROMICINĂ)	NOVOPHARM (Canada)
NOVO-PEN VK	(PENICILINA)	NOVOPHARM (Canada)

● Antifungice și antiparazitare



**FIRST
MONITOR
ROMANIA - CANADA**



ADDRESS: Aurel Vlaicu Street, No. 62-64, sector 2, București, România
Tel: 1-210.79.51, 1-210.79.57, 1-210.79.58, 1-211.63.39
Fax: 1-210.78.02