

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
ДОЛГОРОЧЕН ТРЕТМАН НА АСТМА

Член 1

Со ова упатство се пропишува долгорочниот третман на астма.

Член 2

Начинот на долгорочниот третман на астма е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на долгорочен третман на астма по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-8983/2

30 ноември 2013 година

Скопје

МИНИСТЕР

Никола Тодоров

ДОЛГОРОЧЕН ТРЕТМАН НА АСТМА

МЗД Упатства

04.11.2011

- Основни податоци
- Принципи на долгорочен третман
- Имплементација на долгорочниот менаџмент
- Постепено намалување на дозата на лековите
- Други третмани за астма
- Курс на орални кортикостероиди
- Индикации
- Дозирање
- Индикации за консултација со специјалист за астма
- Следење
- Класификација на тежината на астмата
- Скалест пристап кон долгорочна терапија на астмата
- Класификација на тежината на астматскиот напад
- Поврзани докази
- Референци
- Алгоритам

ОСНОВНИ ПОДАТОЦИ

- Учете ги пациентите за самоконтрола, следење и третман (ннд -А).
- Матичниот доктор на пациентот треба редовно да ја проверува адекватноста на третманот.
- Минимални симптоми.
- Способност за нормално функционирање.
- Минимална потреба од инхалаторни симпатикомиметици.
- Минимални дневно-ноќни варијации на вредностите на пеф (максимум 10-20%).
- Без несакани ефекти од лековите.
- Нормална белодробна функција, барем по инхалација на симпатико-миметик.
- Дијагностицирајте синуситис како потенцијална причина за егзацербации.

ПРИНЦИПИ НА ДОЛГОРОЧЕН ТРЕТМАН

- Антиинфламаторните лекови (кортикостероиди) се есенцијален дел во третманот (ннд -А).
- Едукација и мониторинг на техниката на инхалација на лековите е мошне важна.
- Третманот треба да се модифицира за секој пациент посебно, во зависност од тежината на болеста и да се модифицира постепено, чекор по чекор.
- Самоконтрола на дозирањето на лекови треба да се охрабрува (само по опсежна и континуирана едукација на болните, поддржана со пишани упатства).
- Краток курс на орални кортикостероиди е потребен при знаци за акутна егзацербација.
- Сите астматичари треба да избегнуваат контакт со високи концентрации на алергени (ннд -D), како и професионална експозиција на сензибилизирачки хемиски материи (експозициона профилакса).
- Аспирирот и другите нестероидни антиреуматици треба да се употребуваат претпазливо поради тоа што 10-20% од астматичарите имаат интолеранција на овие лекарства.
- Неселективните Бета блокатори често ги егзацербираат астматските симптоми.
- Пушењето може да ги наруши резултатите од астматскиот третман.
- Десензибилизацијата може да помогне кај некои болни (ннд -А).

ИМПЛЕМЕНТАЦИЈА НА ДОЛГОРОЧНИОТ ТРЕТМАН

- Болниот има само повремени симптоми (не секоја недела) и тие не го нарушуваат сонот.
 - Експозициона профилакса (ннд-**D**) (алерголошка контрола на околината) и престанок на пушењето.
 - Инхалаторни кратко-делувачки бета симпатикомиметици, по потреба (ннд -**B**) (salbutamol, terbutalin или fenoterol).
- Ако се потребни инхалаторни симпатикомиметици неколку пати неделно или има нарушување на сонот поради астматски тегоби, индицирана е редовна антиинфламаторна терапија.
 - Инхалаторен (ннд -**B**) кортикостероид (беклометазон, *будезонид* (ннд -**A**) или флутиказон (ннд -**A**)) 100-400 µg два пати на ден.
 - Најефикасен антиинфламаторен лек.
 - Дозиран аеросол не треба да се користи без волуматик.
 - Прашковите инхалатори обично добро се толерираат. Сепак, болните со ослабена респираторна мускулатура или со низок витален капацитет подобро е да користат лекови со дозиран аеросол со волуматик.
 - Леукотриенски антагонист (на пр. монтелукаст 10 mg на ден или зафирлукаст 20 mg два пати на ден (ннд -**A**) може да се препише како алтернатива, но ефектот на вообичаените дози е инфериорен, во споредба со инхалаторните кортикостероиди (ннд -**A**).
 - Инхалаторен кромогликат 5-20 mg 4 пати на ден или недокромил 4 mg 2-4 пати на ден се можна алтернатива.
 - Овие лекови обично не се ефикасни колку кортикостероидите.
 - Нема докази дека антилеукотриените би имале ефект на заштеда на кортикостероиди. Нема доволно докази за корисниот ефект од дуплирање на дозата на инхалаторните кортикостероиди (ннд -**C**).
- Ако симптомите се континуирани и секојдневни, ако потребата од инхалаторни симпатикомиметици е честа и присутна е бронхо-опструкција, документирана со PEF мониторинг:
 - Проверете ја техниката на инхалација, прашајте за можни факти кои би можеле да ја влошуваат астмата и проверете дали болниот се придржува кон терапијата.
 - Додајте долгоделувачки инхалаторен симпатикомиметик (ннд -**A**) (салметерол 50 µg два пати на ден, формотерол 12-24 µg два пати ден), без да се изостави потребната антиинфламаторна терапија.
- Ако долгоделувачкиот симпатикомиметик не е ефикасен или лошо се толерира, прекинете го и направете терапевски обид со леукотриенски антагонист (ннд -**B**) или теофилин 200-300 mg, навечер.
- Ако симптомите не се контролираат адекватно со комбинација од 800 µg инхалаторен стероид на ден и долгоделувачки симпатикомиметик, заедно со краткоделувачки симпатикомиметик, по потреба, додајте еден или повеќе од следниве лекови:
 - Инхалаторен стероид, во дневна доза до 2 mg (2000 µg).
 - Леукотриенски антагонист (ннд -**C**), монтелукаст или зафирлукаст.
 - Долгоделувачки теофилин 200-300 mg, навечер.
 - Раствор на бета симпатикомиметик со небулајзер.
 - Инхалаторен антихолинергик (ннд -**C**), ако астмата е комплицирана со симптоми на ХОББ (ипратропиум 40 µg или тиотропиум бромид еднаш на ден).
 - Кромогликат или недокромил (често со ограничен ефект).
 - Следете го ефектот од додадениот лек. Ако не се добие позитивен одговор во текот на 3-4 недели, лекот треба да се прекине.
- Ако симптомите не се контролираат адекватно со горенаведената терапија, да се додаде:
 - Орални кортикостероиди (преднизолон, метил преднизолон). Користете ја најмалата доза која е доволна да ги држи симптомите под контрола. Администрација на оралниот

кортикостероид на секој втор ден понекогаш не е доволна за да се контролира тешка астма кај возрасни и треба да се дава секојдневно, во минималната доза која ја контролира астмата, индивидуално одредена за секој поединечен болен.

ПОСТЕПЕНО НАМАЛУВАЊЕ НА ДОЗАТА НА ЛЕКОВИТЕ

- Што се однесува до системските несакани ефекти, дозите на инхалаторни кортикостероиди кои се сметаат за безбедни при терапија на одржување, за возрасни се 800 µg (беклометазон, будезонид) и 400 µg (флутиказон).
- Со повлекувањето на симптомите, лекарствата можат постепено да се намалуваат.
- Ако симптомите се минимални, ако потребата од инхалаторен симпатикомиметик е мала, ако PEF вредностите се нормални и ако нема дневни варијации (околу 3 месеци по стабилизирањето на болеста), дозата на антиинфламаторниот лек може да се намалува за по 50-100 µg на секои 3 месеци. Треба да се мониторираат PEF вредностите и дневната варијација.

ДРУГИ ТРЕТМАНИ ЗА АСТМА

Антихистаминици

- Антихистаминиците имаат многу ограничена улога во третманот на астмата (ннд **-B**). Главно, може да се користат за олеснување на другите алергиски симптоми (кога постои асоцијација со алергичен рино-конјунктивит, алергија на храна и др.),

Антибиотици

- Само јасни знаци за постоење на бактериска инфекција се индикација за антибиотици.
- Инфекциите, асоцирани со акутна егзацербација на астма, се често со вирусно потекло. Мислете на синуситис, но избегнете го непотребното користење на антибиотици.

Лекови против кашлица

- Кашлањето и продукцијата на спутум се обично знаци за лоша контрола на астмата. Интензивирање на третманот или краток курс на орални кортикостероиди би биле поефикасни од лекарства против кашлица.

КУРС НА ОРАЛНИ КОРТИКОСТЕРОИДИ

Индикации

- Влошување на симптомите и пад на вредностите на PEF во неколку последователни денови.
- Времетраењето на ефектот од инхалаторниот бронходилататор се скратува.
- Вредностите на PEF се помали од 70% од најдобрите вредности на болниот (личниот максимум).
- Нарушување на сонот поради астмата.
- Утринските тегоби перзистираат до пладневните часови.
- Максималната терапија, без орални стероиди, не покажува задоволителен ефект.
- При акутна егзацербација, поради која болниот примал бронходилататори со инхалатор или интравенски во оддел за итна помош (ннд **-A**).

Дозирање

- Се дава 30-40 mg преднизолон дневно, сè додека не се повлечат симптомите и PEF вредноста се нормализира и уште 3 дена потоа (обично 30-40 mg во текот на 5-10 дена).
- Лекот, обично, може да се прекине одеднаш, без постепено намалување на дозата (ако е даван помалку од 7 дена).

САМОКОНТРОЛА ПРИ АСТМАТА

- Болниот треба добро да се обучи како самостојно да ја контролира својата болест.
- Компонентите на успешна самоконтрола се:
 - Прифаќање и разбирање на астмата и нејзиното лекување.
 - Ефикасно и редовно користење на лекарствата.
 - ПЕФ-мерач и листови за следење во домашни услови.
 - Напишани упатства за разни проблеми, поврзани со болеста.
- Како дел од добро водена самоконтрола, на болниот може да му се дадат листови за следење на PEF, со индивидуално определени граници за аларм (семафорски или зонски систем), со следниве упатства (ннд -**В**):
 - Ако утринските вредности на PEF се 75-85% од поранешната оптимална вредност на болниот (личен максимум), дозата на инхалаторниот кортикостероид може двојно да се зголеми во текот на две недели.
 - Ако утринските вредности на PEF се помали од 50-70% од оптималната вредност, болниот почнува со орален преднизолон 40 mg на ден во текот на 1 недела и треба да се јави по телефон кај докторот или сестрата кои се задолжени за третман на неговата болест.
 - Ако утринските вредности на PEF се помали од 50% од оптималната вредност, болниот треба да се јави на лекар за понатамошен третман.

ИНДИКАЦИИ ЗА КОНСУЛТАЦИЈА СО СПЕЦИЈАЛИСТ ЗА АСТМА

- Индикациите за консултација се релативни и тие зависат од достапните служби и од искуството на матичниот доктор на болниот за третман на астма.
 - Новодијагностицирана болест.
 - Сомнение за професионална астма.
 - Повторувачки егзацербации (нестабилна астма).
 - Процена на работоспособност.
 - При средно тешка и тешка астма.
 - Тешка егзацербација.
 - Симптомите перзистираат и покрај високи дози на инхалаторни кортикостероиди.
 - Ако се размислува за препишување на инхалатор за домашно лекување.
 - Бремена жена со симптоми кои се влошуваат.
 - Кога астмата интерферира со начинот на живот на болниот (на пр. спортски активности, итн.).
 - Во случај кога астмата е комплицирана со други состојби (синусит, миокардиопатија, гастроэзофагеален рефлукс, бронхиектазии и сл.).
 - Проценка за хипосензибилизација.

СЛЕДЕЊЕ

- Поради тоа што астмата е честа болест, главно, треба да се третира и да се следи од страна на општ доктор.

- Болен кој е поставен на редовна терапија би требало редовно да се контролира кај матичниот доктор.
- Кај лесна астма, една контрола годишно е доволна, но со влошување на астмата, потребни се почести контроли.
- Освен анамнеза за симптомите и аускултација на бели дробови, регистрирање на вредности на PEF во домашни услови еднаш неделно обично е доволно за следење, евентуално надополнето со едноставна спирометрија.

КЛАСИФИКАЦИЈА НА ТЕЖИНАТА НА АСТМАТА

- Тежината на астмата ќе го одреди потребниот третман (Табела 3).
- Кога болниот е веќе поставен на терапија, класификацијата на тежината треба да се заснова на клиничките карактеристики на степенот на дневниот режим на лекаства кои болниот ги прима во моментот на процена.

Табела 3. Класификација на тежината на астмата пред третманот.

	Симптоми/ден	Симптоми/ноќ	PEF или FEV1 предвиден
			PEF или FEV1 варијабилност
Чекор 1 Интермитентна	< 1 неделно Кратки егзацербации	≤ 2 пати месечно	≥ 80%
			< 20%
Чекор 2 Лесна перзистентна	>1 неделно, но < 1 на ден Нападите може да влијаат на активноста и на спиењето	> 2 пати месечно	≥ 80%
			20-30%
Чекор 3 Средно тешка перзистентна	Секојдневни Нападите може да влијаат на активноста и на спиењето Дневно користење на краткоделувачки β ₂ - агонисти	> 1 неделно	60-80%
			> 30%
Чекор 4 Тешка перзистентна	Континуирани Чести егзацербации Ограничена физичка активност	Чести	≤ 60%
			> 30%

- Постоене на еден од параметрите за тежина на болеста е доволно да се класира болниот во соодветната категорија.
- Болните со кој било степен на тежина можат да добијат тешки напади на астма.

СКАЛЕСТ ПРИСТАП КОН ДОЛГОРОЧНАТА ТЕРАПИЈА НА АСТМАТА

- Табела 4 претставува скалест пристап за постигнување и одржување на контрола на астмата. Земете го во предвид скалестиот пристап за класифицирање на астмата.

Табела 4. Препорачани лекаства според нивото на тежина на астмата.

ПРЕПОРАЧАНИ ЛЕКАРСТВА СПОРЕД НИВОТО НА ТЕЖИНА: Возрасни и деца постари од 5 години		
<p>За сите нивоа: Освен редовната терапија за контрола на болеста, брзоделувачки инхалаторен β_2 агонист треба да се даде по потреба за ослободување од симптомите, но не почесто од 3-4 пати на ден.</p> <p>Едукацијата на болните е важна на секое ниво.</p>		
Степен на тежина	Редовни (дневни) лекови за контрола на болеста	Други можности за лекување
Чекор 1 Интермитентна	<ul style="list-style-type: none"> • Не е потребна континуирана терапија 	
Чекор 2 Лесна перзистентна	<ul style="list-style-type: none"> • Ниски дози на ИКС* 	<ul style="list-style-type: none"> • Долгоделувачки теофилин, или • Кромолин, или • Антилеукотриен
Чекор 3 Средно тешка перзистентна	<ul style="list-style-type: none"> • Ниски до средни дози на ИКС + долгоделувачки инхалаторен β_2 агонист 	<ul style="list-style-type: none"> • Средна доза на ИКС + долгоделувачки теофилин, или • Средна доза на ИКС + долгоделувачки орален β_2 агонист, или • Висока доза на ИКС, или • Средна доза на ИКС + антилеукотриен
Чекор 4 Тешка перзистентна	<ul style="list-style-type: none"> • Висока доза на ИКС + долгоделувачки инхалаторен β_2 агонист + едно или повеќе од следните, според потреба: <ul style="list-style-type: none"> • Долгоделувачки теофилин • Антилеукотриен • Долгоделувачки орален β_2 агонист • Орален кортикостероид • Анти-IgE ** 	
<p>За сите степени: откако ќе се постигне контрола на астмата и таа се одржува 3 месеци, треба да се направи обид за постепено намалување на терапијата на одржување, за да се одреди минималната терапија, потребна за одржување на контрола.</p>		

* ИКС= глукокортикостероиди за инхалација; ** Актуелните докази ја поддржуваат употребата кај адулти и деца над 12 години.

КЛАСИФИКАЦИЈА НА ТЕЖИНАТА НА АСТМАТСКИОТ НАПАД

- Табела 5 претставува класификација на тежината на астматскиот напад.

Табела 5. Класификација на тежината на астматскиот напад. *

	Лесен	Средно тежок	Тежок	Заканувачки респираторен арест
Диспнеа	При одење Може да легне	При зборување Претпочита да седи	Во мирување Седи исправено	
Зборува во	Реченици	Фрази	Зборови	
Состојба на свест	Може да е агитиран	Обично агитиран	Обично агитиран	Зашеметен, конфузен
Респираторна фреквенција	Зголемена	Зголемена	Често > 30/min	
Употреба на помошна мускулатура и супрастернална ретракција	Вообично не	Вообичаено	Често	Пардоксални торако-абдоминални движења
Визинг	Умерен, само на крај на експириум	Гласен, во текот на целиот експириум	Обично гласен, во текот на целиот инспириум и експириум	Отсуство на визинг
Пулс/мин	< 100	100-120	> 120	Радикардија
Парадоксален пулс	Нема <10 mm Hg	Може да е присутен 10-20 mm Hg	Често присутен >25 mm Hg	Отсуството сугерира мускулен замор
PEF по иницијален бронходилататор % од предвиден или % од личен максимум	Над 80%	Околу 60-80%	< 60% predviden ili individualno najdobar (< 100 L/min ili odgovor koj trae < 2 ~asa)	
PaO₂ и/или PaCO₂	Нормален. Обично тестот не е потребен < 45 mm Hg	> 60 mm Hg < 45 mm Hg	< 60 mm Hg Можна е цијаноза > 45 mm Hg Можна е респ. слабост	
SaO₂ %	> 95%	91-95%	< 90%	
	Хиперкапнија (хиповентилација) се развива почесто кај мали деца отколку кај возрасни и кај адолесценти.			
* Присуството на повеќе параметри, но не е неопходно сите, ја индицира генералната класификација на тежината на нападот.				

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Инхалаторните кортикостероиди се поефикасни од антилеукотриените за подобрување на респираторната функција и квалитетот на живот (ннд -**A**).
- Нема доволно докази за да се евалуира користа од вакцинација против инфлуенца кај болни со астма (ннд -**D**). Се препорачува редовна вакцинација кај болни со хронични белодробни, срцеви и бубрежни болести, како и кај перзистентна астма, особено за возраст над 65 години.
- Физичкиот тренинг (вежбање) ја подобрува кардио-пулмоналната способност кај болните со астма, но не ја менува белодробната функција (ннд -**B**).
- Постојат ограничени докази дека вежбите за дишење можат да бидат корисни кај астмата (ннд -**C**).
- Доказите за ефикасноста од тренирање на инспираторната мускулатура врз клинички релевантниот исход на астмата, се недоволни (ннд -**D**).
- Метотрексатот би можел да има мал ефект на заштеда на стероиди кај возрасни пациенти со астма, но несаканите ефекти се чести (ннд -**B**).
- Употребата на циклоспорин може да ја намали потребата од орални стероиди кај астма, но несаканите ефекти се чести (ннд -**C**).
- Златото (соли на злато) може да ја редуцира потребата од орални стероиди кај астма, но поради несаканите ефекти и неопходноста од мониторинг, третманот не се препорачува (ннд -**C**).
- Нема глобално подобрување на астмата по третманот на гастро-езофагеалниот рефлукс (ннд -**C**), но третманот ја подобрува комплијансата.
- Инхалаторните кортикостероиди се еднакво ефикасни, како и дневната доза на 7.5 до 10 мг орален преднизолон, веројатно со помалку несакани ефекти (ннд -**B**).
- Долгоделувачките бета агонисти имаат подобар физиолошки и клинички ефект при редовен третман на астмата отколку краткodelувачките бета агонисти (ннд -**A**).
- Инхалираниот беклометазон има мал дозо-зависен одговор (ннд -**B**) (Ефектот на инхалираниот беклометазон малку зависи од применетата доза).
- Дозите на флутиказон во рамките од 100 до 1000 μg се поефикасни од плацебо во третманот на астмата, а ниските дози се скоро еднакво ефикасни како високите кај лесна до средно тешка астма (ннд -**A**).
- Медикаментите со повисока потентност, како на пример флутиказонот, може да се поефикасни, но флутиказонот има поголема системска активност во споредба со другите инхалаторни кортикостероиди кога се споредуваат дози со еднаков терапевтски ефект (ннд -**A**).
- Недокромил натриумот е еднакво ефикасен како кромогликатот за астма, предизвикана со напор (ннд -**B**).
- Стабилизаторите на маст клетки (недокромил и кромогликат) се поефикасни од антихолинергиците, но помалку ефикасни од бета агонистите за превенција на бронхоконстрикцијата, предизвикана со напор (ннд -**A**).
- Салметеролот има подобар профил на сигурност и ефикасност во споредба со теофилинот кај средно тешка и тешка астма (ннд -**A**).
- Нема доволно докази за споредба на ефикасноста на волуматиците, наспроти небулајзерите кај средно тешка и тешка астма. Во една висококвалитетна студија, третманот со високи дози на будезонид, инхалирани со небулајзер, бил поефикасен од будезонид 1600 μg , даден со големо-волуменски спејсер (волуматик) (ннд -**D**).
- Omalizumab е поефикасен од плацебо за редукција или за прекин на инхалаторните кортикостероиди и за намалување на егзацербациите на астмата (ннд -**A**).
- Нема докази во прилог на употребата на азатиоприн за третман на хроничната астма, како лек кој би овозможил намалување на дозата на кортикостероидите (ннд -**D**).

РЕФЕРЕНЦИ

1. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ, Walters EH. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD001117
2. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Reinikainen K, Selroos O, Sovijärvi A, Stenius-Aarniala B, Svahn T, Tammivaara R, and Laitinen LA. Comparison of a B2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325:388–92.
3. Jeffrey PK, Godfrey RW, Ädelroth E, et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:890–9.
4. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a B2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: A randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:32–42.
5. Laitinen LA, Laitinen A, Heino M, Haahtela T. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroid. *Am Rev Respir Dis* 1992; 143:423–7.
6. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:697–704.
7. Hammarquist C, Burr ML, Gotzsche PC. House dust control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD001187
8. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. Parental smoking and childhood asthma: Longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204–12.
9. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD001186
10. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998; 53:461–472.
11. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-981030. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
12. Walters EH, Walters J. Regular vs. as needed inhaled short acting beta2-agonist use in asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD001285
13. Adams NP, Bestall JB, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD002738
14. van Grunsven PM, van Schayck CP, Molema J, Akkermans RP, van Weel C. Effect of inhaled corticosteroids on bronchial responsiveness in patients with "corticosteroid naive" mild asthma: a meta-analysis. *Thorax* 1999; 54:316–322.
15. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-990806. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software
16. Haahtela T, Herrala J, Kava T ym. Comparison of a beta-2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325:388–392.
17. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with bronchial asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD002160
18. Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled fluticasone propionate for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD003135
19. Kelloway JS. Zafirlukast: the first leukotriene-receptor antagonist approved for the treatment of asthma. *Ann Pharmacother* 1997; 31:1012–1021.
20. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-971168. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
21. Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD002314
22. Davies B, Brooks G, Devoy M. The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: a meta-analysis of nine controlled studies. *Respiratory Medicine* 1998; 92:256–263.

23. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980610. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
24. Ducharme F. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD003133
25. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo-controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999; 319:87–90.
26. Van Ganse E, Kaufman L, Derde MP, Yernault JC, Delaunois L, Vincken W. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J* 1997; 10:2216–24.
27. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD000195
28. Lahdensuo A, Haahtela T, Herrala J ym. Randomised comparison of guided self-management and traditional treatment of asthma over one year. *BMJ* 1996; 312:748–752.
29. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI. Influenza vaccination in asthma: efficacy and side effects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD000364
30. Ram FSF, Robinson SM, Black PN. Physical training in asthmatic subjects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD001116
31. Cambach W, Wagenaar RC, Koelman TW, Ton van Keimpema AR, Kemper HC. The long-term effects of pulmonary rehabilitation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a research synthesis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1999; 80:103–111.
32. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-990269. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software
33. Holloway E, Ram FSF. Breathing exercises for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD001277
34. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent in adult asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD000391
35. Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest* 1997; 112:29–33.
36. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-970922. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
37. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD002993
38. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD002985
39. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. The effect of treatment for gastro-esophageal reflux on asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD001496
40. Fiels SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux: a critical review of the literature. *Chest* 1998; 114:275–283.
41. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-981289. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
42. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with bronchial asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD002160
43. Adams N, Bestall J, Jones P. Inhaled beclomethasone at different doses for long-term asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD002879
44. Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled fluticasone propionate for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD003135
45. Lipworth BJ, Wilson AM. Dose response to inhaled corticosteroids: benefits and risks. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 19:625–646.
46. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-990283. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
47. Kelly KD, Spooner CH, Rowe BH. Nedochromil sodium versus cromoglycate for exercise-induced asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD002731

48. Cates CJ, Adams N, Bestall J. Holding chambers versus nebulisers for inhaled steroids in chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (3):CD001491
49. Kanniess F. Richter K. Janicki S. Schleiss MB. Jorres RA. Magnussen H. Dose reduction of inhaled corticosteroids under concomitant medication with montelukast in patients with asthma. European Respiratory Journal 2002; 20(5):1080-7.

Автори: Paula Kauppi

Article ID: ebm00119 (006.031)© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, 04.11.2011, www.ebm-guidelines.com.**
2. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention NIH Publication No 02-3659 Issued January, 1995 (updated 2002) Management Segment (Chapter 7): Updated 2005 from the 2004 document. The GINA reports are available on www.ginasthma.org.**
3. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
4. **Предвидено е следно ажурирање во 2015 година.**