

Respiratorni sistem i anestezija (Prvi kurs Evropskog komiteta za edukaciju u anesteziji, Kopaonik, 12-13.2012.)

Respiratory system and anaesthesia (The first course of Comitty for European Education in Anaesthesia, Kopaonik, 12-13.03.2012.)

## INTENZIVNO LEČENJE RESPIRATORNOG DISTRESA – STATUS ASTHMATICUS (*Status astmatikus i anestezija*)

Nevena Kalezić<sup>1,2</sup>, Ana Mandraš<sup>3</sup>,  
Vesna Antonijević<sup>2</sup>, Vera Sabljak<sup>2</sup>,  
Marina Stojanović<sup>2</sup>, Dejan Marković<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

<sup>2</sup>Centar za anesteziju i reanimaciju Kliničkog centra Srbije

<sup>3</sup>Odeljenje anestezije Instituta za majku i dete „Dr Vukan Čupić“, Beograd

## INTENSIVE CARE RESPIRATORY DISTRESS - STATUS ASTHMATICUS

Nevena Kalezić<sup>1,2</sup>, Ana Mandraš<sup>3</sup>,  
Vesna Antonijević<sup>2</sup>, Vera Sabljak<sup>2</sup>,  
Marina Stojanović<sup>2</sup>, Dejan Marković<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Belgrade University

<sup>2</sup>Center for anesthesia and resuscitation, Clinical Center Serbia

<sup>3</sup>Department for anesthesiology, Institute for mothers and childrens care “Dr Vukan Cupic” Belgrade

**Sažetak.** U radu su dati savremeni stavovi u prevenciji i lečenju statusa astmatikusa. Ukazano je na značaj ovog problema sa aspekta njegove učestalosti kod hirurških bolesnika, posebno onih u jedinicama intenzivnog lečenja. Važnost poznavanja etiologije, patofiziologije, precipitirajućih faktora i faktora rizika, kao i kliničke slike i dijagnostike apostrofirana je sa stanovišta uloge u prevenciji. Adekvatna preoperativna priprema, premedikacija, vođenje anestezije, a naročito izbor anestezioloških agenasa, takođe su od ključnog značaja za prevenciju ove, vitalno ugrožavajuće komplikacije. Promptno prepoznavanje i kupiranje statusa ustmatikusa mora biti rukovođeno i u skladu sa najnovijim preporukama Globalne inicijative za astmu (GINA).

**Ključne reči:** bronhijalna astma, status astmatikus, anestezija, jedinica intenzivnog lečenja

**Summary.** This paper gives an insight in to the newest guidelines for the prevention and treatment of status asthmaticus, and tries to point out the significance of this problem from the aspect of its frequency in surgical patients, particularly those that recieve treatment in the intensive care unit. The importance of knowing the ethiology, pathophysiology, precipitating factors, risk factors as well as the clinical picture and diagnostic procedures is emphasized from a viewpoint of prevention. Proper preoperative preparation, premedication, anesthesia management, especially the choice of anesthetic agents used are all of major importance in preventing this life threatening complication. Detection and treatment of status asthmaticus must be swift and has to be in accordance to the newest guidelines given by the Global Initiative for Asthma (GINA).

**Key words:** bronchial asthma, status asthmaticus, anesthesia, intensive care unit

### Uvod

Po definiciji Globalne inicijative za astmu (engl., Global Initiative for Asthma, GINA), odnosno njihovog najnovijeg vodiča (GINA guidelines on asthma and beyond) iz 2007.god., bronhijalna astma je hronična zapaljenska bolest

disajnih puteva u čijem nastanku ulogu ima veliki broj ćelija i ćelijskih elemenata. Hronična inflamacija je udružena sa hipereaktivnošću disajnih puteva koja dovodi do ponavljanih epizoda vizinga, dispneje, stezanja u grudima i kašlja, naročito noću i u ranim jutarnjim časovima. Ove epizode su udružene sa rasprostranjenom, ali varijabilnom,

opstrukcijom protoku vazduha u plućima koja je često reverzibilna ili spontano ili pomoću primenjene terapije.<sup>1</sup>

Bronhijalna astma je jedna od najčešćih hroničnih bolesti današnjice. Prevalenca u industrijalizovanim zemljama iznosi 2%-10%. Procenjeno je da od astme boluje 300 miliona ljudi širom sveta. U zemljama u razvoju prevalenca i morbiditet astme progresivno rastu, naročito kod dece mlađe od 6 godina. Bolest se može javiti u bilo kom dobu, ali najčešće se javlja u detinjstvu i to 2/3 slučaja pre 18. godine života. Dva puta češće se javlja kod dečaka. Do puberteta je učestalost kod oba pola izjednačena, a posle 40. godina češće obolevaju žene.<sup>2</sup>

### ***Etiologija bronhijalne astme***

Za nastanak bronhijalne astme, patogenezu i klinički tok odgovorno je sadejstvo više faktora koji se mogu podeliti na endogene, egzogene i provokativne faktore.

U endogene faktore spadaju genetska predispozicija, atopija, hiperreaktivnost bronha, pol, etnička pripadnost itd. Od egzogenih faktora najznačajniji su alergeni u kućnim uslovima, okolini i radnom okruženju, pušenje cigareta, respiratorne infekcije i gojaznost. Osim toga, od značaja su i provokacijski faktori: fizičke vežbe, hiperventilacija, hladan vazduh, neki medikamenti ( $\beta$  blokera, aspirin), stres i različiti iritansi (sprejevi, boje, lakovi isl). Akutizaciju astme često izazivaju infekcije gornjih disajnih puteva izazvane virusima - rinovirus, rsv, coronavirusi, prainfluenca, influenza.

### ***Patofiziologija bronhijalne astme***

Patofiziologija astme je kompleksna i podrazumeva postojanje tri komponente: inflamacija disajnih puteva, hiperreaktivnost bronhijalnog stabla i intermitentna opstrukcija disajnih puteva.

Kao krajnji rezultat ovih složenih promena, dolazi do remodelovanja bronha, odnosno do značajnog suženja njegovog lumena. U početku se javlja subepitelna fibroza koja kasnije zahvata ceo zid bronha. Istovremeno dolazi do zadebljanja bazalne membrane, hipertrofije i hiperplazije glatke muskulature, mukozne hiperplazije i angiogeneze.

### ***Klinička slika bronhijalne astme***

Dominantni simptomi su dispneja, tahipneja, osećaj nedostatka vazduha i gušenje. Gušenje se javlja u napadima između kojih su faze remisije. Za

vreme napada bolesnik zauzima prinudni sedeći položaj. Auskultacijom pluća otkriva se oslabljen disajni šum, produžen ekspirijum i polifoni vizing. Javlja se hiperinflacija pluća, koja nastaje kao rezultat zarobljavanja vazduha tokom napada astme. Poremećen ventilaciono-perfuzioni odnos dovodi do poremećaja gasne razmene i acido-baznog statusa. U fazi akutnog napada astme, kao posledica hiperventilacije nastaje hipokapnija sa respiratornom alkalozom.<sup>3</sup> U daljoj progresiji se gasna razmena prividno normalizuje, međutim zbog zamora disajne muskulature smanjuje se njena efikasnost u održavanju ventilacije pluća i nastaje hipoventilacija. Kao rezultat hipoventilacije ispoljava se hiperkapnija, hipoksija, acidoza i respiratorna insuficijencija. Dolazi do kardiovaskularnog kolapsa i u nekim slučajevima (status astmaticus) do smrtnog ishoda.

Na osnovu težine kliničke slike i opstrukcije, kao i spirometrijskih merenja, astma se može podeliti u 4 stadijuma: intermitentna, umerena prezistentna, izražena perzistentna i teška perzistentna astma (tabela 1.)

### ***Dijagnoza bronhijalne astme***

Dijagnoza astme se postavlja na osnovu anamneze, kliničke slike, fizikalnog nalaza i ispitivanja funkcije pluća.

*Spirometrija* je dijagnostička procedura izbora za merenje protoka vazduha kroz disajne puteve, identifikovanje postojeće opstrukcije i njene reverzibilnosti. Koristi se za otkrivanje i postavljanje dijagnoze astme, donošenje odluke o hospitalizaciji i prećenje toka bolesti. Snižene vrednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC), forsiranog ekspiratornog volumena u sekundi (FEV1) i vršnog ekspirijumskog protoka (PEF) ukazuju na opstrukciju protoku vazduha u disajnim putevima.

Imajući u vidu da bronhoopstrukcija u astmi reverzibilna, za dokazivanje reverzibilnosti opstrukcije se primenjuje *bronhodilatatorni test*. Kao bronhodilatatorna sredstva koriste se  $\beta_2$  agonisti (salbutamol, fenoterol), antiholinergici (ipatropijum bromid) u aerosolu ili teofilin per oralno. Registrovano povećanje FEV1 za 12% i 200 ml nakon inhalacije  $\beta_2$  agoniste dokazuje reverzibilnost opstrukcije.<sup>4</sup>

*Bronhoprovokativnim testom* se dokazuje bronhijalna preosetljivost odnosno hiperreaktivnost. Stimulacija disajnih puteva može se vršiti direktnim ili indirektnim stimulusima. Direktni stimulusi (histamin, metaholin, leukotrijeni, acetilholin)

Težina	FEV <sub>1</sub> (% Predicted)	FEF <sub>25%-75%</sub> (% Predicted)	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)
Blaga(asimptomatska)	65–80	60–75	>60	<40
Umerena	50–64	45–59	>60	<45
Izražena	35–49	30–44	<60	>50
Teška (status asthmaticus)	<35	<30	<60	>50

Tabela 1. Podela bronhijalne astme

deluju na glatku muskulaturu bronha izbegavajući inflamatorne mehanizme. Indirektni stimulusi izazivaju inflamaciju delovanjem na zapaljenske ćelije u bronhu dovodeći do oslobađanja medijatora ili stimulišući nervne završetke. U indirektno stimuluje spadaju fizička aktivnost, manitol, NaCl rastvor, suv vazduh, adenozin, bradikinin, propranolol, NSAID, endotoksin.

Pozitivan rezultat bronhoprovokativnog testa podrazumeva smanjenje FEV<sub>1</sub> za 20% ili više u odnosu na bazalnu vrednost i porast otpora u disajnim putevima (Raw) za 100 ili 200 u odnosu na bazalnu vrednost. Ovaj test nije specifičan za astmu. Negativan rezultat ne isključuje astmu.

Apsolutne kontraindikacije za izvođenje bronhoprovokativnih testova su teža bronhoopstrukcija (FEV<sub>1</sub> ispod 50%), svež infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult (unazad 3 meseca), teža hipertenzija i aneurizma arterijskog krvnog suda. Relativne kontraindikacije podrazumevaju trudnoću i dojenje, infekciju gornjih respiratornih puteva, sistemsku hipertenziju, trenutnu bronhoopstrukciju, mijasteniju gravis zbog korišćenja inhibitora holinestaze.

Od *ostalih dijagnostičkih procedura* mogu se primeniti laboratorijse analize krvi i sputuma koje mogu pokazivati eozinofiliju, ali ona sama po sebi nije specifična za astmu. Titar IgE antitela može biti povišen, što takođe nije specifično za astmu. Kožne probe na različite alergene dokazuju atopiju, ali ne dokazuju astmu. Radigrafija pluća astmatičara nije specifična, može pokazati hiperinflaciju. Na kompjuterizovanoj tomografiji mogu se dokazati bronhiektazije.

### Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalno dijagnostički treba isključiti starno telo u disajnim putevima, aspergilozu, traheomalaciju, sarkoidozu, difunkciju glasnih žica, deficit  $\alpha 1$

antitripsina, bronhitis, bronhiektazije, gastroezofagealni refluks, cističnu fibrozu, srčanu insuficijenciju i emboliju pluća.

### Terapija bronhijalne astme

Cilj terapije astme je kontrola inflamacije disajnih puteva, smanjenje učestalosti bronhospazma i njihovo brzo otklanjanje. Savremeni pristup lečenju astmepodrazumeva dugoročno održavanje stabilnosti astme i poboljšanje kvaliteta života obolelih. Prema preporukama GINA-e, u lečenju astme se primenjuje stepenasti pristup koji obezbeđuje korelaciju farmakoterapije i težine bolesti, kao i dovoljnu fleksibilnost u planiranju i sprovođenju plana lečenja svakog bolesnika. (tabela 2)

U terapiji astme koriste se dve grupe lekova. Prvoj grupi pripadaju lekovi za brzo suzbijanje napada i otklanjanje simptoma akutne bronhoopstrukcije, i tu spadaju: kratkodelujući  $\beta 2$  agonisti, antiholinergici i sistemski kortikosteroidi koji ubrzavaju oporavak od akutnog napada astme. Drugu grupu čine lekovi čiji je cilj upotrebe je dugotrajna kontrola bolesti, a to su: inhalacioni kortikosteroidi (ICS), kromolin, nedkromil, dugodelujući  $\beta 2$  agonisti, kombinacija dugodelujućih  $\beta 2$  agonista i ICS, metilksantini i antagonisti leukotrijena.<sup>5,6,7</sup>

### Komplikacije astme

Kao posledica dugotrajne i progresivne bolesti umanjuje se sposobnost dnevnog funkcionisanja bolesnika, u velikoj meri se remeti fiziološki san i radna sposobnost obolelih. Usled nedovoljne kontrole bolesti može doći do trajnog remodelovanja disajnih puteva i potrebe za čestim hospitalizacijama.<sup>8</sup>

Sa stanovišta značaja za hirurške bolesnike koji imaju bronhijalnu astmu kao komorbiditet, potrebno je sagledati dva aspekta: povećana je osetljivost na infekcije disajnih puteva (što može produžiti

hirurško lečenje i kompromitovati njegov ishod) i teška opstrukcija- status astmatikus može rezultirati i smrtnim ishodom, ukoliko se blagovremeno ne prevenira i adekvatno leči.

Status astmatikus je jedno od najurgentnijih stanja u medicini, potencijalno životno ugrožavajuća komplikacija astme. Svako podoršanje astme može dovesti do statusa astmatikusa. Provocirajući faktori su mnogobrojni: infekcije gornjih disajnih puteva, alergijske reakcije, iritansi, sekret u disajnim putevima, manipulacije disanim putevima i drugo. Ovo stanje je verovatnije kod bolesnika koji imaju težak oblik astme.

### Status astmatikus

Status astmatikus se definiše kao težak “napad” astme koji se ne poboljšava na započetu terapiju i iziskuje eskalaciju terapije i hospitalizaciju.<sup>9</sup> GINA (2010) definiše status astmatikus kao tešku opstrukcija koja posle 30-60 minuta terapije ne pokazuje znake regresije, tj. refraktanna je na terapiju.<sup>4</sup>

U kliničkoj slici prisutni su svi simptomi i znaci, napred navedeni, s tim što su mnogo izraženiji. Tahipneja se kreće i preko 30/min, a tahikardija je često preko 120/min, bolesnik je jako uznemiren ili izmenjenog stanja svesti. Bolesnici takođe mogu biti hipertenzivni, a karakterističan je tzv. “sistolni paradoks” (smanjenje sistolnog pritiska za više

od 10 mmHg u inspirijumu). Auskultacijom se registruje produžen ekspirijum i polifoni vizing, oslabljen do nečujan disajni šum (“tiha pluća”).

Procena stanja ovakvih bolesnika, osim na osnovu kliničke slike, vrši se i na osnovu trenutno zabeležene saturacije pomoću pulsne oksimetrije i pomoću laboratorijski analiza. Saturacija hemoglobina kiseonikom je snižena, što je znak neadekvatne oksigenacije. Na početku napada, usled hiper-ventilacije, razvija se hipokapnija sa respiratornom alkalozom. U daljem toku se pritisci gasova “normalizuju”, međutim, to nije znak poboljšanja respiratorne funkcije, već naprotiv, ukazuje na postepeni zamor respiratorne muskulature. Progresijom napada dolazi do hipoksemije, hiperkarbije, respiratorne acidoze i respiratorne insuficijencije.

Radiografija pluća obavezan dijagnostički korak jer može poslužiti u slučaju sumnje na pneumoniju, pneumotoraks, edem pluća ili pneumomediastinum i obično se kod bolesnika uočava hiperinflacija pluća.

Elektrokardigram, osim sinusne tahikardije, može pokazati blok desne grane ili produženje QT intervala usled hipokalijemije.

Usled opstrukcije, protok vazduhu u disanim putevima je smanjen. Ukoliko je moguće, potrebno je izmeriti protoke (FEV1 ili PEF) jer dis- pneja ne mora korelirati sa stvarnim vrednostima

KORAK 1	KORAK 2	KORAK 3	KORAK 4	KORAK 5
Po potrebi kratkododelujući $\beta_2$ agonista	Izabrati jedan	Izabrati jedan	3. korak + jedan	4. korak + jedan
Kontroleri astme	Niske doze inhalacionih kortikosteroida ICS	Niske doze ICS + dugododelujući $\beta_2$ agonista	Modifikatori dejstva leukotrijena	Oralni kortikosteroidi- niske doze
	Modifikatori dejstva leukotrijena	Umerene ili visoke doze ICS	teofilin	Anti IgE terapija
		Niske doze ICS + modifikatori dejstva leukotrijena		
		Niske doze ICS + teofilin		

Tabela 2. Stepnasti pristup u lečenju astme (adaptirano iz: GINA guide for asthma management, 2010; 14)

izmerenih protoka. Bolesnici obično imaju svoje pikfloumetre koje koriste za dnevno praćenje plućne funkcije u kućnim uslovima, pa se merenje može obaviti i pored kreveta bolesnika i steći uvid u stepen opstrukcije, ukoliko trenutno nije moguće izvršiti sipometriju u bolničkim uslovima.

### **Status astmatikus u anesteziji**

Bolesnici koji boluju od bronhijalne astme, a trebalo bi da se podvrgnu hirurškoj intervenciji su izloženi izvesnom riziku od nastanka intraoperativnih komplikacija. Poslednjih decenija, na Mejo klinici sprovedena je retrospektivna studija o učestalosti perioperativnih komplikacija kod bolesnika sa bronhijalnom astmom. Studija je pokazala da je incidenca intraoperativnog bronhospazma iznenađujuće mala – iznosi oko 1,7%, laringospazma 0,3% i 0,1% respiratorne insuficijencije kod bolesnika sa bronhijalnom astmom.<sup>10</sup> Bez obzira na ovako malu incidencu, kada se desi, bronhospazam može komplikovati intraoperativni tok, dovesti do postoperativnih komplikacija, produžiti lečenje i u najtežim slučajevima ugroziti život bolesnika. Kada je astma dobro kontrolisana, komplikacije su retke ali kada to nije slučaj, skoro uvek dolazi do komplikacija.

Akutizacija astme i sam status astmatikus mogu nastati kod bolesnika u regionalnoj anesteziji, nerelaksiranih bolesnika, na uvodu u opštu anesteziju ili buđenju iz anestezije. Kod intubiranih bolesnika, na opstrukcije disajnih puteva ukazuju: povišenje vršnog inspiratornog pritiska, smanjenje ekspiratornog volumena i kapnografske promene. Diferencijalno dijagnostički treba isključiti: opstrukciju endotrachealnog tubusa sekretom, knikovanje tubusa, endobronhijalu intubaciju, prenaduvanost balona, plućni edem ili emboliju, pneumotoraks i derelaksaciju odnovo „sudaranje“ sa ventilatorom kao posledicu spontanog disanja. Auskultatorno se čuje vizing dok odsustvo disajnog šuma ukazuje na težak stepen opstrukcije.

U takvoj situaciji, potrebno je produbiti anesteziju inhalacionim ili intravenskim anestetikom i ventilirati 100% kiseonikom kako bi se sprečila hipoksija. Medikamentozna terapija bronhospazma, nastalog intraoperativno, uključuje primenu inhalacionih  $\beta_2$  agonista, aminofilina i epinefrina. Kada nema željenog terapijskog odgovora na bronhodilatatore, dovoljno duboka sedacija je neophodna da bi se poboljšala iskoristivost kiseonika i smanjile metaboličke potrebe mozga. Ovi uslovi se postižu primenom inhalacionih anestetika i lekova kao što

je ketamin. U literaturi se navode slučajevi uspešnog rešavanja refraktornog bronhospazma primenom izoflurana i sevoflurana.<sup>11,12</sup> U toku napada astme, kao posledica menahičke ventilacije, hiperinflacije pluća i povećanog pritiska u plućima, može nastati tenzioni pneumotoraks, te se u tom slučaju, pored terapije bronhosrazma sprovodi torakalna drenaža.

Nakon hirurške intervencije može doći do poremećaja funkcije pluća i nastanka postoperativnih plućnih komplikacija. One nastaju kao rezultat udruženog delovanja primenjenih lekova za anesteziju, izmenjenje mehanike disanja, poremećenog ventilaciono-perfuzionog odnosa i vrste hirurške intervencije. Arozullah i saradnici su u studiji na 180 000 bolesnika razvili preoperativni index rizika za predviđanje postoperativnih plućnih komplikacija. Rezultati studije su pokazali da najveći rizik od razvoja respiratorne disfunkcije u postoperativnom toku nastaje nakon operacija abdominalne aorte, torakalnih operacija i operacija u gornjem abdomenu. Faktori vezani za stanje bolesnika prevashodno su se odnosili na udružene bolesti respiratornog sistema, bubrega i opšti zdravstveni status. Trajanje operacije preko 3 sata je takođe svrstano u faktore rizika koji mogu doprineti razvoj postoperativnih plućnih komplikacija.<sup>13</sup>

Bolesnici sa hiperreaktivnim disajnim putevima su u većem riziku od razvoja laringospazma i bronhospazma tokom buđenja iz anestezije. Incidenca je povećana kod starijih bolesnika i onih sa aktivnom i teškom astmom.<sup>14</sup> Sakai i saradnici su u ispitivali incidencu postoperativnih plućnih komplikacija kod operacija na gornjem abdomenu. Od ukupno 2000 bolesnika koji su ušli u studiju, 82 je imalo astmu kao komorbiditet. Kod 1,22% je došlo do razvoja bronhospazma a kod 4,88% do razvoja hipoksemije u neposrednom postoperativnom periodu.<sup>15</sup>

### **Najnovije preporuke za terapiju akutnog pogoršanja astme**

GINA je 2010. godine izdala protokol za lečenje akutnog pogoršanja astme.<sup>4</sup> Prema navedenom protokolu, *preporučena terapija* podrazumeva:

- Inhalacioni  $\beta_2$  u odgovarajućim dozama su osnovni lekovi. Početi sa 2-4 pufa svakih 20 minuta tokom prvog sata. U slučaju umerene egzacerbacije primenjivati 2-4 pufa svaka 3-4 sata, a kod izraženih egzacerbacija 6-10 pufa svakih 1-2 sata.
- Glukokortikoide ordinirati u početku pogoršanja (što omogućava kontrolu inflamacije i brži

oporavak). Preporučene doze su 0,5-1 mg/kg prednizolona tokom 24 sata.

- Oksigenoterapija je obavezna, a njen cilj je održavanje saturacije preko 95%

- Kombinacija  $\beta_2$  agonista i antiholinergika je udružena sa manjom incidencom hospitalizacije i značajnijim poboljšanjem PEF i FEV1.

- Mg sulfat u dozi od 2 g intravenski se može primeniti kod bolesnika sa teškoim napadom astme koji ne reaguje na primenu bronhodilatatora i sistemskih glukokortikosteorida.

Ovim protokolom, naglašeno je i koje se terapijske opcije *ne preporučuju* za lečenje akutnog napada astme. To su:

- Sedative bi trebalo striktno izbeći

- Mukolitici mogu pogoršati kašalj

- Fizikalna terapija povećava diskomfor bolesnika

- Hidracija velikim volumenima tečnosti kod odraslih i starije dece (kod malde dece i odojčadi može biti neophodna).

Osim toga, protokol predviđa i *dodatan oprez* u sledećim situacijama:

- Metilksantini u kombinaciji sa visokim dozama inhalacionih  $\beta_2$  agonista se ne preporučuju. Međutim, teofilin može da se primeni ukoliko inhalacioni  $\beta_2$  agonisti nisu dostupni. Ukoliko bolesnik već koristi teofilin u redovnoj terapiji, njegova plazma koncentracija more biti izmerena pre uvođenja kratkodujućeg teofilina.

- Primena antibiotika i adrenalina ne zaustavljaju napad astme. Antibiotici su u napadu astme indikovani kod bolesnika kod kojih postoji infekcija (pneumonija, sinuzitis), a adrenalin ukoliko je napad posledica anafilakse ili angioedema.

### **Postoperativno pogoršanje astme**

Povećan rizik od postoperativnih respiratornih komplikacija, pogoršanja osnovne bolesti i razvoja statusa astmatikusau zavisnosti je od sledećih parametara: vrste operacije (veći rizik kod kardiorakalnih i operacija u gornjem abdomenu), dužine trajanja operacije (veći rizik kod operacija koje traju preko 3 sata) i od postojećih komorbiditeta. Od pridruženih bolesti, najveći značaj imaju bolesti respiratornog sistema, ali i bolesti bubrega i loš opšti zdravstveni status.<sup>13</sup>

Kod obelelih od teških oblika astme, sa peoperativnim vrednostima FEV1 ispod 80% postoji značajan rizik od pogoršanja osnovne bolesti i nastanka

postoperativnog bronhospazma i hipkseemije.<sup>10,15</sup> Kod ovih bolesnika neophodna je primena kiseonika tokom boravka u sobi za oporavak ili prilikom transporta neposredno posle operacije.

Kod bolesnika sa teškom formom astme, kod kojih postoji značajan poremećaj ventilaciono-perfuzionog odnosa i globalna respiratorna insuficijencija, jedini stimulus ventilacije pluća je hipoksija. Primena kiseonika u velikim inspiratornim koncentracijama kod ovih bolesnika dovodi do porasta parcijalnog pritiska ugljen dioksida (PaCO<sub>2</sub>) i što može rezultirati respiratornom depresijom (CO<sub>2</sub> narkoza). Zato se oksigenoterapija sprovodi primenom malih protoka kiseonika (2 l/min). Cilj terapije je da se postigne povećanje PaO<sub>2</sub> preko 60 mmHg i saturacija hemoglobina kiseonikom preko 90% uz minimalno povećanje PaCO<sub>2</sub> (do 10 mmHg).

Ukoliko se acidobazni status pogoršava u toku 1-2 sata od započinjanja terapije (pH < 7,2) ili ukoliko nema adekvatnog terapijskog odgovora 4 sata nakon započinjanja terapije kiseonikom, ukoliko se pogoršavaju hiperkapnija (PaCO<sub>2</sub> > 60 mmHg) i hipoksemija (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 mmHg), neophodna je endotrahealna intubacija bolesnika i mehanička ventilacija.<sup>16</sup> Ciljevi mehaničke ventilacije bolesnika sa astmom su postizanje saturacije hemoglobina kiseonikom 88%-92% i minimiziranje pogoršanja postojeće hiperinflacije pluća. Madison preporučuje postavljane sledećih inicijalnih parametra na ventilatoru:<sup>16</sup>

(1) volumen kontrolisana ventilacija (VCV)

(2) respiratorna frekvenca 8-10/min

(3) Vt ≤ 8ml/kg

(4) Minutna ventilacija ≤ 115mlkg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> (≤ 8 l min<sup>-1</sup> za 70 kg)

(5) I:E ≥ 1:3

(6) Te ≥ 4 s

(7) Pplato ≤ 25 cmHg

(8) PEEP 0 cmHg

(9) Vi 75-80 l/min

Madison takođe preporučuje duboku sedaciju, minimalnu relaksaciju, ekspektativan stav u vezi poboljšanja. Plan daljeg sprovođenja ventilacije zavisi od stanja bolesnika i protokola ustanove.<sup>16</sup>

Za razliku od prethodnog autora, Medoff preporučuje primenu pritiskom ili volumenom kontrolisane ventilacije (individualno prilagođavanje bolesniku), respiratornu frekvencu 10-15/min, Pplato < 30 cmHg.<sup>17</sup>

Oksigenoterapija bolesnika sa astmom se može sprovesti i primenom neinvazivne ventilacije

(NIV). U postojećoj literaturi još uvek nema dovoljno kliničkih dokaza u primenjivanju ovog vida ventilacije kod obolelih od astme. Rezultati dve prospektivne studije sa ukupno 47 bolesnika su pokazale pozitivne rezultate u terapiji pogoršanja astme<sup>18,19</sup> dok je meta analiza NIV u terapiji statusa astmatikusa dala kontraverzne rezultate.<sup>17</sup>

Indikacije za primenu ovog vida ventilacije su: (1) akutna hiperkapnija, (2) respiratorni distress kao posledica obstrukcije disajnog puta i (3) hipoksija refraktorna na kiseoničnu terapiju preko maske. Kontraindikacija za primenu NIV su: (1) neadekvatna zaštita disajnog puta usled poremećaja svesti, (2) vomitus, (3) retencija sputuma i otežan kašalj i (4) hipoksija koja se ne poboljšava na CPAP i visok protok kiseonika.<sup>20</sup>

### **Prevenција statusa astmatikusa - anesteziološki pristup**

Bolesnici sa bronhijalnom astmom kao komorbiditetom su u većem riziku od razvoja intra i postoperativnih komplikacija. Komplikacije koje mogu nastati kao posledica astme su laringospazam, bronhospazam, atelektaza, pneumotoraks, postoperativne pneumonije, status astmatikus i respiratorna insuficijencija. Rizik za komplikovan intra i postoperativni tok je veći kod dece, starijih osoba i bolesnika koji pored astme imaju pridruženi komorbiditet.

#### *- Preoperativna priprema*

U cilju prevencije intra i postoperativnih komplikacija adekvatna preoperativna priprema ovih bolesnika mora biti sprovedena. Detaljno upoznavanje sa anamnezom i medicinskom dokumentacijom bolesnika, procena plućne funkcije i procena stepena opstrukcije disajnog puta je neophodna kako bi se stekao uvid u trenutno stanje bolesnika i kako bi se isplanirala i sprovedla adekvatna preoperativna priprema bolesnika.

Uzimanjem anamneze neophodno je ustanoviti koliko dugo bolesnik boluje od astme i kojim lekovima je kontroliše. Ovo se naročito odnosi na kortikosteroide, jer su oni, kako je napred navedeno osnovna terapija astme. Treba se informisati o načinu njihove primene (sistemska ili inhalatorna), trajanju terapije i postojanju eventualnih nuspojava terapije.<sup>21</sup> Dugotrajna primena kortikosteroida izaziva atrofiju kore nabubrega i inhibiciju sekrecije adrenokortikotropnog hormona (ACTH) što za posledicu ima smanjenu ili potpuno prekinutu

sekreciju endogenih glukokortikoida i mđže izazvati akutnu adrenalnu insuficijenciju. Bolesnici sa astmom spadaju u grupu kandidata za perioperativnu glukokortikoidnu suplementaciju.<sup>22</sup>

Podatak o prethodnim hirurškim intervencijama i evenulanim komplikacijama je koristan za predviđanje perioperativnog toka. Neophodno je utvrditi (ili isključiti) alergijsku komponentu bolesti ustanoviti postojanje atopije i izloženosti duvanskim dimu ili aktivnom pušenju. Posebnu pažnju bi trebalo posvetiti eventualnoj skorašnjoj infekciji gornih disajnih puteva jer hiperreaktivnost disajnih puteva može postojati i nekoliko nedelja nakon saniranja infekcije, mada ne mora značiti komplikovan perioperativni tok.<sup>21</sup> Prisustvo patoloških šumova ukazuje na komplikovan perioperativni tok i u tom slučaju uputno je dodatno konsultovati pulmologa.

Izvođenje testova plućnih funkcija – spirometrija, nije neophodno rutinski sprovoditi kod svih visoko rizičnih bolesnika koji se pripremaju za hiruršku intervenciju već samo kod onih koji će biti podvrgnuti kardiorakalnoj hirurgiji, obavezni su takođe ukoliko se pripremaju za resekciju pluća.<sup>10</sup> Ukoliko je hirurško lečenje neizbežno i neophodno za bolesnika rezultati testova plućnih funkcija ne smeju biti jedini kriterijum za odlaganje hirurgije.<sup>10</sup> Bolesnici sa vrednostim ispod 30% su u povećanom riziku od perioperativnih komplikacija. Vrednosti FEV1 manje od 42% od predviđenih su apsolutna kontraindikacija za elektivnu hirurgiju.<sup>23</sup>

Laboratorijskim analizama krvi može se dokazati trenutna, ili infekcija u sanaciji kao i alergijski odgovor na precipitirajuće faktore. Gasne analize krvi i testovi plućnih funkcija su indikativni u teškim slučajevima astme kada je respiratorna funkcija ugrožena u značajnoj meri. Pritisci gasova u krvi su informativni u ataku astme dok su u fazi kontrolisane bolesti normalni. Radigrafija pluća može biti normalna ili pokazivati zaravnjene kupole dijafragme kao posledicu hiperinflacije pluća.

Prisutan sekret u disajnim putevima može precipitirati bronhospazam te je preoperativno neophodno pospešiti evakuaciju mukusa iz disajnih puteva. Osim tečnošću, smanjenje viskoznosti mukusa se postiže primenom mukolitika, acetilcisteinom i karboksicisteinom. Mukolitici se ne primenjuju u terapiji akutnog napada astme jer povećana ekspektoracija u toj situaciji pogoršava kašalj i bronhospazam i dalje kompromituje respiratornu funkciju.<sup>24</sup>

Cilj preoperativne pripreme je dovođenje bolesnika u tzv. "stabilno stanje" što porazumeva optimizaciju funkcije pluća i lečenje pridruženih bolesti, ukoliko postoje. Optimizacija plućne funkcije postiže se primenom bronhodilatatora ( $\beta_2$  agonista, kromolina), kortikosteroida, nadoknadom tečnosti, održavanjem elektrolita telesnih tečnosti u fiziološkim vrednostima, fizikalnom terapijom i higijensko-dijetetskim merama.<sup>25</sup> Pulmološka terapija se ne obustavlja pre operacije. Ona se sprovodi i na dan operacije.<sup>26</sup> Takođe je važan prekid pušenja cigareta 3-6 nedelja pre operacije.<sup>27,28</sup>

#### - *Specifičnosti anestezije*

Uvod u anesteziju može precipitirati atak astme koji može progredirati do statusa astmatikusa tako da je izbor anestetika od velike važnosti za prevenciju ovog stanja. Propofol, ketamin i inhalacioni anestetici smanjuju otpor u disajnim putevima i mogu se bezbedno primenjivati u anesteziji.<sup>29,30</sup>

Propofol je najviše korišćeni anestetik kod astmatičara. Bronhodilatatorno delovanje propofola uvrstilo je ovaj lek u anestetike izbora za bolesnike sa astmom.<sup>31</sup> Eksperimentima na izolovanim i senzibilisanim trahejama pacova utvrđeno je da propofol atenuira indukovanu kontrakciju glatke muskulature senzibilisane traheje.<sup>32,33</sup>

Ketamin se smatra anestetikom izbora za uvod kada postoji izražen bronhospazam ili prisutan vizing. U subanestetičkim dozama može se koristiti za lečenje perzistentnog bronhospazma tokom operacije ili u jedinicama intenzivnog lečenja.<sup>30</sup> Negativna strana primene ketamina je pojačana sekrecija u disajnim putevima. Davanje atropina ili glikopirolata zajedno sa ketaminom značajno umanjuje hipresekreciju i smanjuje rizik od nastanka bronhospazma. Istovremena primena benzodiazepina obezbeđuje sedaciju i u slučaju pojave halucinacija sprečava agitiranost i strah bolesnika.

Inhalacioni anestetici imaju široku primenu u vođenju anestezije obolelih od astme zbog svog bronhodilatatornog dejstva, mehanizmom povećavanja cAMP koji vezuje jone  $Ca^{2+}$  u plazmi mišićne ćelije bronha. Takođe ometaju Ag-At reakciju i sprečavaju oslobađanje histamina iz leukocita, glavog medijatora zapaljenja.<sup>34</sup> Ispitivanjem delovanja sevoflurana, na eksperimentalnom modelu hronične alergijske astme, pokazano je da svoj dilatatorni efekat ostvaruje podjednako na velike i male, distalne disajne puteve.<sup>35</sup> Izofluran poseduje bronhodilatatorno dejstvo, ali bronhodilataciju postiže sporije od sevoflurana.<sup>36</sup> Desfluran ima iritativno

dejstvo što može rezultirati povećanjem otpora u disajnim putevima.<sup>37</sup> Inhalaciona smeša gasova mora biti dovoljne vlažnosti i zagrejana sve vreme anestezije jer je hladan i suv vazduh precipitirajući faktor za nastanak bronhokonstrikcije. Potentno bronhodilatatorno dejstvo je obezbedilo je primenu ovih agenasa u terapiji statusa astmatikusa kada na konvencionalne terapijske mere nema odgovora.<sup>31</sup>

Mišićna relaksacija kod bolesnika sa astmom bi trebalo spovoditi lekovima koji nisu histaminoliberatori. Perporučuje se upotreba rokuronijuma, pankuronijuma, vekuronijuma i cisatrakurijuma. Lekove koji oslobađaju histamin (atracurijum, succinilholin i mivakurijum) treba izbeći jer mogu precipitirati bronhospazam.<sup>38,39</sup> Prilikom reverzije neuromuskularnog bloka treba izbeći upotrebu neostigmina jer može izazivati povećanje otpora u disajnim putevima i bronhokonstrikciju.<sup>38,39,40</sup>

Intubacija traheje per se nosi rizik od bronhospazma. Upotreba laringealne maske može smanjiti nivo stimulacije larinksa u odnosu na trahealnu intubaciju, a samim tim i rizik od nastanka bronhospazma je manji.<sup>41</sup> Primena  $\beta_2$  agonista, antiholinergika i lidokaina na uvodu u anesteziju, pre intubacije, omogućava značajnije deprimiranje refleksne aktivnosti disajnih puteva.<sup>42</sup>

Lidokain može biti primenjen intravenski uz inhalacione ili intravenske anestetike. Intravenska primena lidokaina smanjuje otpor disajnih puteva kod astmatičara nakon intubacije i ublažava bronhokonstrikciju.<sup>43</sup> Moguće je da sistemski primenjeni lidokain deluje centralno, redukujući aktivnost neadrenergičkog i neholinergičkog bronhodilatatornog sistema.<sup>44</sup> Intravenski lidokain je koristan dodatni lek za laringoskopiju kod dece, međutim, kliničari moraju biti oprezni prilikom njegove upotrebe jer u nekim slučajevima može doći do pojave paradoksalnog bronhospazma.<sup>45</sup>

### ***Analgezija***

Bol može biti precipitirajući faktor za nastanak bronhospazma. Opioidi, nakon IV primene mogu izazvati rigiditet grudnog koša, što može pogrešno biti protumačeno kao bronhospazam. Fentanil primenjen kod anesteziranih bolesnika izaziva smanjenje FRC zbog povećane aktivnosti ekspiratorne muskulature i povišenog intraabdominalnog pritiska.<sup>46</sup> Tako opioidi mogu izazvati oslobađanje histamina, smatra se da su pogodni i sigurni za analgeziju kod astmatičara.<sup>24</sup>

Kupiranje postoperativnog bola se, osim opioidima, postiže primenom neopioidnih analgetika. Primena aspirina je kontraindikovana kod aspirin-senzitivne astme a NSAID kod postojanja alergije na lekove ove grupe. Upotreba COX2 inhibitora je bezbedna, i nije zabeležena precipitacija napada prilikom korišćenja ovih lekova.

### **Regionalna anestezija i analgezija**

Većina anesteziologa smatra da su tehnike regionalne anestezije bezbednije kod bolesnika sa obstruktivnim bolestima pluća. Na ovaj način izbegava se endotrahealna intubacija i nadražaj parasimpatikusa a samim tim i mogućnost nastanka boronospazma. Regionalnu anesteziju je preporučljivo razmotriti kod trudnica sa astmom obzirom da se njihova bolest može pogoršati tokom trudnoće i akutizirati tokom porođaja ili abortusa.<sup>47</sup>

Određeni broj kliničara deli mišljenje da visoki spinalni i epiduralni blokovi mogu pogoršati bronhokonstrikciju blokadom tonus simpatikusa na Th1-Th4 nivou. Kod lumbalne i niske torakalne epiduralne anestezije smanjenje VC i FEV1 je zanemarljivo malo. Epiduralna anestezija na višim nivoima izaziva smanjenje ovih parametara za 20%-30% u odnosu na osnovne vrednosti. Ipak, u odnosu na postoperativno izmerene vrednosti plućnih funkcija ovi efekti su mali tako da je potoperativno poboljšanje plućne funkcije uočljivo.

Kod bolesnika sa teškom astmom je kod primene torakalne epiduralne anestezije zabeleženo smanjenje VC i FEV1 samo za 10%, dok povećana bronhijalna hiperreaktivnost nije zabeležena. Epiduralna anestezija i analgezija su poboljšale postoperativni tok i redukovale postoperativne plućne komplikacije u odnosu na ishod nakon opšte anestezije i intravenske analgezije.<sup>48</sup> Kako su bolesnici budni tokom izvođenja intervencija u regionalnim tehnikama anestezije, adekvatna sedacija je neophodna bi se smanjila psihička uznemiranost i stres, s obzirom da spadaju u faktore koji mogu precipitirati bronhokonstrikciju.

Kontinuirani monitoring respiratorne funkcije i saturacije hemoglobina kiseonikom pruža uvid u stanje i oporavak respiratornog sistema nakon intervencije. Uzimanje gasnih analiza ne mora se sprovoditi kod svakog bolesnika već samo kod visoko rizičnih bolesnika sa astmom, sa nekontrolisanom bolešću i pridruženim oboljenima sistema organa.

### **Zaključak**

Bronhijalna astma je česta u opštoj populaciji, pa time i često prisutna kod hirurških bolesnika, kao ko-egzistirajuće oboljenje.

Pažljivo planiranom i sprovedenom preoperativnom pripremom bolesnika sa bronhijalnom astmom kao komorbiditetom i adekvatnim izborom lekova koji se koriste u anesteziji u velikoj meri se smanjuje mogućnost stimulacije hiperreaktivnog disajnog puta, pogoršanja astme i nastanak statusa astmatikusa.

Ukoliko ipak dođe do razvoja ove životno ugrožavajuće komplikacije, terapija mora biti promptna i rukovođena najnovijim preporukama Globalne inicijative za astmu.

### **Literatura**

1. Bousquet J, Clark TJH, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, Byrne PO, Sheffer A. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*. 2007;62:102-12.
2. Expert Panel Report 3 (EPR) Guidelines for the diagnosis and management of asthma - summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:s94-138
3. Kalezić N. Acidobazna ravnoteža i poremećaji. U: Kalezić N., Ugrinović Đ: Anestezija i intenzivno lečenje hirurških bolesnika, Medicinski fakultet Univerziteta u Krajujevcu, 2010; 156-83
4. Pocket Guide for asthma management and prevention (for adults and children older than 5 years). GINA assembly 2010; 2-25
5. Krup V. Respiratory diseases. In: Hines RL, Marshall KE Stoelting's anesthesia and co-existing diseases, 5th ed. Churchill Livingstone, 2008; 9:163-8
6. Faunc, Bronwald, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo. Harison's Principles of Internal medicine, 17th ed. McGraw-Hill, 2008; chapter 248
7. Landau LI, Martinez FD. Treatment. In: Taussing LM, Landau LI Pediatric respiratory medicine, Mosby, Elsevier, 2008; Part 10 (59):829-44
8. Johnston NW and Sears M R . Asthma exacerbations - 1: Epidemiology Thorax, 2006;61(8): 722-8
9. Young DJ, Salzman GA. Status astmatikus in adult patients Hospital Physician. 2006;24: 13-19
10. Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. *British Journal of Anesthesia* 2009;103:i57-i65
11. Iwaku F, Otsuka H, Kuriashi H, Suzuki H. The investigation of isoflurane therapy for status asthmaticus patients. *Arerugi* 2005;54:18-23
12. Schultz TE. Sevoflurane administration status asthmaticus: a case report. *AANA J* 2005;73:35-6
13. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. *The*

National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg.* 2000;232(2):242-53.

14. Warner DO et al. Perioperative respiratory complications in patients with asthma. *Anesthesiology* 1996;85(3):460-7

15. Sakai RL. Prognostic factors for perioperative pulmonary events among patients undergoing upper abdominal surgery Sao Paulo Med J. 2007;125(6):315-21

16. Madison MJ, Irwin RS. Status asthmaticus. In: Rippe J M, Irwin RS. *Manual of Intensive Care Medicine*, 5th ed Lippincott Williams & Wilkins 2010; 282- 6

17. Medoff BD. Invasive and Noninvasive Ventilation in Patients With Asthma *Respir Care* 2008; 53(6):740 –8.

18. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 1996; 110(3):767-74.

19. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack *Chest* 2003;123(4):1018-25

20. Tuxen D, Naughton MT. Mechanical ventilation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease In: I. Mackenzie. *Core topics in mechanical ventilation* Cambridge University press 2008;10:196-209

21. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation: Identifying and reducing risks for pulmonary complications. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006; 73 (supp 1):s36-s41

22. Kalezić N, Ugrinović Đ, Palibrk I, Dilkić A, Grković S, Gvozdenović LJ. Perioperativna suplementacija glukokortikoidima bolesnika sa limitiranim adrenalnom rezervom (u endokrinom i neendokrinom hirurškom U: Kalezić N. *Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja*, Medicinski fakultet Beograd, 2009;29:411-7

23. Kalezić N, Ugrinović Đ. Preoperativna priprema bolesnika za anesteziju i operaciju. U: Kalezić N., Ugrinović Đ: *Anestezija i intenzivno lečenje hirurških bolesnika*, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, 2010;1:15-27

24. Burburan SM, Xisto DG, Rocco PRM. Anesthetic management in asthma. *Minerva Anesthesiol.*2007;73:357-65

25. Aitkenhead AR, Smith G, Rowbotham DJ. *Textbook of Anesthesia*, 5th ed. Churchill Livingstone 2007.

26. Simić D. *Novine u dečjoj anesteziologiji*, Obeležja, Beograd, 2011; 59-74

27. Theadom A, Copley M. Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review. *Tob. Control*, 2006;15:352

28. Warner MA et al. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary bypass patients. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 609-16

29. Calvey N and Norton W. Local Anaesthetics. In: *Principles and practice of pharmacology for Anaesthetists*, 5th edition, 2008; 9: 149-170

30. White PF, Eng RM. Intravenous anesthetics. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. *Clinical Anesthesia*, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009;18: 444-64

31. Tobias JD. Inhalation anesthesia: basic pharmacology, and organ effects, and applications in the treatment of status asthmaticus. *J Intensive Care Med.* 2009;24(6):361-71

32. Masakazu Y, Osamu S, Kenji N, Koji S. Propofol attenuates ovalbumin-induced smooth muscle contraction of the sensitized rat trachea: inhibition of serotonergic and cholinergic signaling *Anesth Analg* 2006;103:594-600

33. Bagcivan I, Cevit O, Yildirim MK, Gursoy S, Yildirim S, Kaya T. Investigation of the relaxant effect of propofol on ovalbumin-induced asthma in guinea pigs. *European Journal of Anesthesiol.*2007; 24:796-802

34. Enright A. Bronchospastic disease and emergency surgery. *Middle East J Anesthesiol* 2004;17:927-38

35. Burburan SM, Xisto DG, Ferreira HC, et al. Lung mechanics and histology during sevoflurane anesthesia in a model of chronic allergic asthma. *Anesth Analg* 2007;104:631-7

36. Volta CA, Alvisi V, Petrini S. et al. The effect of volatile anesthetics on respiratory system resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg* 2005;100:348-53

37. Von Ungern-Sternberg BS, Saudan S, et al. Desflurane but not sevoflurane impairs airway and respiratory tissue mechanics in children with susceptible airways. *Anesthesiology* 2008;108:216-24

38. Naguib M, Lien CA. Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. In: Miller RD et al: *Miller's Anesthesia* 7th ed. Churchill-Livingstone, 2009; chapter 29

39. Donati F, Bevan DR. Neuromuscular Blocking Agents. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. *Clinical Anesthesia*, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009;498-530

40. Smith TC. Neuromuscular blocking agents. In: Smith T, Pinnock C, Lin T. *Fundamentals of anesthesia* Cambridge University press 2009; 609-20

41. Bettelli G. High risk patients in day surgery. *Minerva Anesthesiol.*2009;75:259-68

42. Delpierre S, Guillot C, Badier M. Same efficacies of ipatropium and salbutamol in reversing methacholin-induced bronchoconstriction. *J Asthma* 2006;43:679-85

43. Adamzik M, Groeben H, Farahani R, Lehmann N, Peters J. Intravenous lidocaine after tracheal intubation mitigates bronchoconstriction in patients with asthma. *Anesth Analg* 2007;104:168-72

44. Chang HY, Togiias A, Brown RH. The effects of systemic lidocaine on airway tone and pulmonary function in asthmatics. *Anesth Analg* 2007;104:1109-15

45. Burches BR, Warner OD. Bronchospasm after intravenous lidocaine. *Anesth Analg* 2008;107:1260-2

46. Chawla G, Drummond GB. Fentanyl decrease end-expiratory lung volume in patients anesthetized with sevoflurane. *British J of Anesthesia* 2008; 100(3):411-4

47. Kuczkowski KM. Labor analgesia for the parturient with respiratory disease: what does an obstetrician need to know? *Arch Gynecol Obstet* 2005;272:160-6

48. Groeben H. Epidural anesthesia and pulmonary function. *J Anesth* 2006; 20(4):290-9