

TJELESNO OPTEREĆENJE I BRONHALNA REAKCIJA U ALERGIJSKOJ ASTMI (EIB)

PHYSICAL LOAD AND EXERCISE-INDUCED BRONCHOSPASM

Gordan Vidović

Hrvatska udruga zdravstvenih djelatnika u košarci

SAŽETAK

Tjelesno opterećenje se smatra nefarmakološkim, neimunološkim, dakle nespecifičnim bronhoprovokativnim stimulusom koji u većine oboljelih od astme izaziva bronhokonstrikciju. Malo je studija koje su ispitivale bronhalnu reakciju nakon testa tjelesnim opterećenjem u zdravih i rinitičara, kao i utjecaj nespecifične bronhalne reaktivnosti i preosjetljivosti dišne sluznice na veličinu te reakcije. Usprkos prihvaćenog stava da je konstantni protokol tjelesnim opterećenjem efikasniji od progresivnog u provokaciji bronhospazma, rijetka su istraživanja koja su izravno usporedila dva testa tjelesnim opterećenjem, a rezultati su kontroverzni.

Ključne riječi: astma uzrokovana vježbanjem, bronhospazam uzrokovan vježbanjem, PEFR, spirometrija, test tjelesnog opterećenja

SUMMARY

Exercise is a non-pharmacological, non-immunological, non-specific stimulus which causes bronchoconstriction in most asthmatic patients. Only a few studies have investigated bronchial reaction to exercise in normal and rhinitis subjects or the effect of non-specific bronchial reactivity and allergy on the intensity of bronchial reaction. Although the opinion that constant exercise stimulates bronchospasm more effectively than the incremental protocol has been widely accepted, few studies have directly compared the two exercise tests, and the results are controversial.

Key words: exercise-induced asthma, exercise-induced bronchospasm, PEFR, spirometry, exercise tolerance test

UVOD

Odgovor oboljelih od astme na tjelesno opterećenje ovisi o težini opstrukcije dišnih putova prije tjelesnog opterećenja. Ako prije tjelesnog opterećenja postoji određeni stupanj bronhoopstrukcije, radni kapacitet može biti snižen, a minutna ventilacija veća nego kod zdravih osoba za usporedni intenzitet tjelesnog rada. Također je primijećeno da kod usporednih opterećenja osobe oboljele od astme imaju veću proizvodnju laktata i niži pH arterijske krvi od zdravih osoba (31). Kao posljedica otpuštanja kateholamina i kod astmatičara i kod zdravih osoba u tijeku tjelesnog opterećenja dolazi do bronhodilatacije (12). Međutim, za razliku od zdravih, kod gotovo svih astmatičara nakon tjelesnog opterećenja dolazi do razvoja bronhoopstrukcije, ako je intenzitet opterećenja dovoljno jak. Pojava bronhospazma izazvanog tjelesnim opterećenjem naziva se "Exercise-Induced Bronchospasm tj. EIB (EIB u novijoj literaturi; u starijoj literaturi - Exercise-Induced Asthma -EIA). U mnogih blagih astmatičara EIB je jedina manifestacija bolesti (47).

PATOFIZIOLOŠKIASPEKTIEIB

Patofiziologija EIB nije do kraja razjašnjena. Mehanizam pojave bronhoopstrukcije u EIB pokušava se objasniti s nekoliko teorija: 1) teorija hiperosmolalnosti bronhalne sluznice; 2) teorija izmjene topline (teorija reaktivne hiperemije) i 3) teorija refleksnog bronhospazma.

Teorija hiperosmolalnosti

Teorija hiperosmolalnosti stanica bronhalne sluznice smatra da se zbog gubitka vode tijekom hiperpneje u TO povećava osmolalnost bronhalne sluznice s posljedičnim oslobađanjem posrednika upale (histamin, leukotrieni, prostanglandini) i njihovim konstriktivnim učinkom na glatku muskulaturu (45,11). Pretpostavlja se da je djelovanje medijatora kod EIB drugačije nego nakon drugih bronhokonstriktivnih stimulusa (alergena). Naime, nakon tjelesnog opterećenja nespecifična bronhalna reaktivnost se prema navodima većine autora ne mijenja (56,15,49), za razliku od akutnog izlaganja alergenu kod kojeg se nespecifična bronhalna reaktivnost pojačava (13).

Teorija izmjene topline (teorija reaktivne hiperemije)

Teorija izmjene topline smatra da nakon hlađenja respiratorne sluznice zbog hiperpneje, nastaje naglo zagrijavanje respiratorne sluznice po prestanku tjelesne aktivnosti. Neka istraživanja su pokazala da u astmatičara nakon prestanka tjelesnog opterećenja dolazi do značajno bržeg zagrijavanja sluznice bronha nego u osoba koje nemaju astmu (14). Zagrijavanje nastaje zbog vazodilatacije i pojačanog protoka krvi kroz sluznicu, a povećana propusnost malih krvnih žila uzrokuje razvoj edema. Vazodilatacija i edem sluznice uzrokuju opstrukciju dišnih putova (teorija reaktivne hiperemije) (31,42,46).

U prilog ovim teorijama govore i rezultati studija koji pokazuju da na jačinu EIB utječe nivo ventilacije i

atmosferski uvjeti inspiriranog zraka (što je veća ventilacija, niža temperatura i relativna vlažnost inspiriranog zraka, to je veći gubitak vode i/ili topline, te jača bronhoopstrukcija) (38,53).

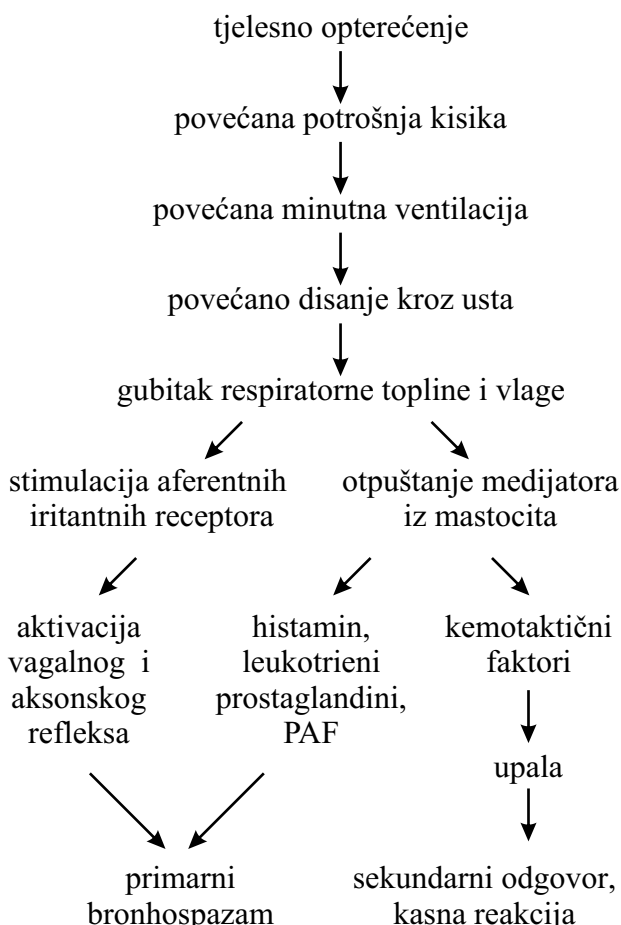
Teorija refleksnog bronhospazma

Teorija refleksnog bronhospazma (2) smatra da dolazi do stimulacije bronhalnih C-vlakana i brzo adaptirajućih receptora čime se aktiviraju aksonski (lokalni) i vagalni refleksi s posljedičnim otpuštanjem neuropeptida (supstancija P, neurokinin A) i acetilkolina. Te tvari uzrokuju kontrakciju bronhalnih glatkih mišića, edem bronhalne sluznice, ekstrasvazaciju plazme i hipersekreciju sluzi (6,27,42).

Najvjerojatnije se radi o preplitanju sva tri patogenetska mehanizma u nastanku EIB (55) kako je prikazano na Slici 1:

Slika 1. Patogeneza EIB (preuzeto iz: Virant i sur, 1992.)

Figure 1. Pathogenesis of EIB (adapted from Virant et al 1992.)



Kasna reakcija i refraktorni period

Postojanje i mehanizam nastanka kasne reakcije nakon tjelesnog opterećenja su još uvijek kontroverzni (31,47). Postoje brojni radovi koji potvrđuju pojavu ponovnog bronhospazma 3-12 sati nakon oporavka od bronhospazma koji se javlja neposredno iza TO (19,25),

dok s druge strane brojni radovi tu tvrđnju negiraju (37,51). Poznato je da se kasna bronhalna reakcija javlja nakon izlaganja alergenu, a ne javlja nakon bronhalne provokacije s histaminom, metakolinom ili izokapničkom hiperventilacijom (36). Prema tome ona nije nespecifični odgovor koji slijedi nakon bilo koje vrste provokacije, nego se javlja iza specifičnog stimulusa (25). Osim upitnosti postojanja kasne reakcije iza TO, nerazjašnjena je i njezina prevalencija kreće se od 10-50% (19,51). Proturječnost rezultata vezanih uz istraživanje kasne reakcije nakon TO može se jednim dijelom objasniti velikim razlikama u metodama i dizajnu navedenih studija.

Nakon spontanog povlačenja simptoma EIB, TO ponovljeno 40 minuta do 3 sata iza inicijalnog TO neće dovesti do razvoja istih simptoma, što nazivamo refrakternim periodom. Mehanizam ovog fenomena nije jasan. Postoje teorije o depleciji medijatora, protektivnom djelovanju kateholamina (1), te protektivnom djelovanju prostaglandina. Rezultati nedavnog istraživanja dokazali su porast metabolita prostaglandina PGD₂ u urinu (9-alfa, 11beta-PGF₂) 30 i 90 minuta nakon tjelesnog opterećenja u osoba sa simptomima EIB (43). Ublažavanje simptoma EIB vježbama zagrijavanja prije glavne tjelesne aktivnosti smatra se učinkom refrakternog perioda. Refrakternost postoji samo za tjelesni napor, a ne i za druge stimuluse (npr. alergene) (47).

Alergija i EIB

Povezanost atopije s bronhalnom reakcijom izazvanom tjelesnim opterećenjem još uvijek nije razjašnjena. Malo je studija koje su istraživale taj problem. Prisutnost alergije se može definirati s obzirom na rezultat kožnog prick testiranja, razinu ukupnog IgE i razinu specifičnog IgE u serumu. Pojedine studije ukazuju da je porast ukupnog IgE povezan s bronhalnom hiperreaktivnošću na tjelesno opterećenje (5), dok druge to nisu utvrdile (3). Pronađeno je da osobe s EIB imaju značajno veću razinu specifičnog IgE od osoba koje nemaju EIB, ali i da ne postoji povezanost između apsolutnog pada FEV₁ i razine specifičnog IgE u serumu (22). Također ne postoji povezanost između apsolutnog pada FEV₁ i prosječne veličine urtike u KPT (5).

KLINIČKA SLIKA EIB

EIB se tipično javlja nakon prestanka, a ne tijekom tjelesne aktivnosti, obično nakon 3-8 minuta intenzivnog tjelesnog rada. Simptomi su najjače izraženi 8-15 minuta nakon rada i nestaju spontano unutar 60 minuta. Javljaju se tipični simptomi bronhospazma: dispneja, stezanje u prsima, kašalj, sviranje u prsima (31,47). Kod nekih astmatičara simptomi dispneje prisutni su i tijekom tjelesnog napora, a smatra se da je to posljedica bazalno prisutne jače bronhoopstrukcije i hiperreaktivnosti, loše opće tjelesne kondicije, te dugog trajanja i varijabilnosti intenziteta napora (32). Nakon što se simptomi EIB povuku, nastupa refrakterni period koji traje između 40 minuta i 3 sata. Pravilno upotrijebljeno znanje o refrakternom periodu može pomoći u izvršenju aktivnosti u normalnom životu i kod sportaša (6). Kasna reakcija javlja se prema nekim autorima kod 10-50% osoba s

pozitivnim EIB, većinom 4-6 sati iza TO i ima određen klinički značaj. Spontane noćne egzacerbacije dispneje u slučaju postojanja kasne reakcije mogu se povezati s napornom tjelesnom aktivnošću tijekom dana. Intenzitet kliničke slike ovisi o:

1. težini i trajanju TO (težina kliničke slike raste s povećanjem intenziteta i trajanja tjelesne aktivnosti, ali do određenog nivoa: najjači simptomi su nakon 6-8 minutnog tjelesnog opterećenja, dok se produženom tjelesnom aktivnošću simptomi neće pojačati, nego čak mogu i oslabiti) (56)
2. vrsti napora (klinička slika bit će teža kod napora s konstantnim intenzitetom, nego kod napora s postepenim povećanjem intenziteta, trčanje izaziva težu kliničku sliku od tenisa ili nogometa) (56)
3. vanjskim čimbenicima (hladan, suh zrak dovodi do jačih tegoba od toplog i vlažnog) (12)
4. periodu zagrijavanja i hlađenja (kratki sprint prije glavne aktivnosti, kao i postepeno smanjenje intenziteta rada na kraju tjelesne aktivnosti smanjuje težinu kliničke slike)
5. karakteristikama osobe koje podrazumijevaju:
 - razinu opće tjelesne kondicije (osobe s boljom kondicijom imaju manje izražene simptome) (31)
 - bazalna nespecifična bronhalna reaktivnost (slabije su izraženi simptomi kod osoba s manjom bronhalnom reaktivnošću u mirovanju)
 - patološka stanja nosne sluznice (nosna opstrukcija smanjuje filtraciju, grijanje i vlaženje inspiriranog zraka, te pojačava simptome EIB) (42).

Testovi tjelesnim opterećenje za utvrđivanje EIB u kliničkoj praksi

Dijagnoza EIB temelji se na anamnezi i ispitivanju ventilacijske funkcije pluća nakon standardnih protokola tjelesnog opterećenja (47,55). Tipični anamnestički podatak je pojava dispneje i kašlja u prvim minutama nakon prestanka tjelesne aktivnosti, a može se javiti i u osoba koje nisu astmatičari. Na EIB treba posumnjati u slučaju pojave tipičnih simptoma bronhospazma nakon tjelesnog opterećenja, kao i pojave nespecifičnih tegoba vezanih uz tjelesno opterećenje u općim i profesionalnim uvjetima (izolirani kašalj, nelagoda u prsima, nepodnošenje TO adekvatnog tjelesnoj kondiciji) (42). Diferencijalna dijagnoza obuhvaća disfunkciju glotisa, ekstratorakalno ili intratorakalno suženje traheje, lošu kondiciju, okultnu kardijalnu ili pulmonalnu bolest, te hipokapniju zbog hiperventilacije (19,37,51).

Test tjelesnim opterećenjem provodi se u specijaliziranim laboratorijima za ispitivanje kardiorespiratorne funkcije na različite načine: na pokretnoj traci (4,8,23,36), bicikl ergometru (20,51), veslačkom ergometru ili testom sa stepenicama. Test se može izvoditi i slobodnim trčanjem na otvorenom (48,51) ili tijekom redovitog treninga sportaša (9). Klinički dijagnostički test za dokazivanje EIB je test tjelesnim opterećenjem koji se u laboratorijskim uvjetima izvodi kao konstantni protokol na pokretnoj traci ili na bicikl ergometru, prema preporukama European Respiratory Society (ERS) i American Thoracic Society (ATS). Oprez

pri izvođenju testa potreban je u trudnoći, te kod bolesnika s epilepsijom (8).

Prije izvođenja testa tjelesnim opterećenjem treba prekinuti uzimanje sljedećih lijekova: bronhodilatatora (-adrenergički agonisti 24-48 h prije testiranja, ipratropij bromid 24 h, teofilin 72 h), antihistaminika (4 dana prije testiranja), kromolina (24 sata prije testiranja), kofeina (na dan testiranja).

Test započinje mjerenjem plućne funkcije (spirometrijskim mjerenjem) čime se određuje bazni forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV₁) i/ili bazni vršni ekspiratorni protok (PEFR). Slijedi TO najčešće kroz protokole na pokretnoj traci i slobodnim trčanjem na otvorenom. Testiranje traje 6-8 minuta uz intenzitet rada 80% maksimalne frekvencije srca za dob ili intenzitet rada kojim se postiže minutna ventilacija pluća 15-22 puta veća od predviđenog FEV₁ (submaksimalni konstantni test). Spirometrijsko ili PEFR mjerenje obavlja se 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20 i 30 minuta poslije tjelesnog opterećenja. Najveći pad ventilacijske funkcije pluća očekuje se 5 minuta iza opterećenja (28). Po preporukama European Respiratory Society (ERS) i American Thoracic Society (ATS) indeksni pad FEV₁ ≥ 10% nakon testa tjelesnim opterećenjem smatra se pozitivnim bronhokonstriktornim odgovorom. Iako se većina autora pridržava tih smjernica (8,51), neki pad FEV₁ za 15% (2,47), a neki pad FEV₁ za 20% (6). EIB možemo klasificirati prema padu vrijednosti FEV₁ ili PEFR u: blagi (10-15%), umjereni (25-35%), srednje teški (35-50%) i teški (više od 50%) stupanj (20). Većina autora se slaže da je mjerenje FEV₁ pouzdanije obzirom na veliku intraindividualnu varijabilnost PEFR. S druge strane, određivanje PEFR je jednostavnije, brže i jeftinije. Za neke sportaše bit će potrebno testiranje plućne funkcije učiniti prije i poslije njihovih redovitih sportskih aktivnosti, jer u laboratorijskim uvjetima nije moguće primijeniti dovoljno jak podražaj.

Iako je prema preporukama ERS i ATS submaksimalni konstantni test standardni test za dokazivanje EIB, pojedini autori za provokaciju EIB koriste progresivni test (10,22) koji se inače upotrebljava za određivanje aerobnog i anaerobnog kapaciteta (40,43). Smatra se da je konstantni protokol efikasniji za evaluaciju EIB od progresivnog protokola iz dva razloga: 1) visoka razina ventilacije potrebna za provokaciju EIB postiže se kod progresivnog protokola tijekom prekratkog perioda i 2) period zagrijavanja (manje opterećenje u početku progresivnog protokola) može oslabiti bronhokonstrikciju (17,40). Međutim, rezultati rijetkih istraživanja koja su uspoređivala dva protokola su kontroverzni (5,10).

Dijagnostički značaj EIB kod oboljelih od astme

Dijagnoza EIB kod astmatičara ne može se postaviti na temelju rezultata nespecifičnog bronhoprovokativnog testa histaminom ili metakolinom. Prisutnost EIB se ne može isključiti na temelju negativnog histaminskog ili metakolinskog testa. Zbog toga je kod astmatičara s anamnestičkim podatkom o nedostatku zraka nakon (ili tijekom) tjelesnog opterećenja indicirano napraviti test

tjelesnim opterećenjem. Za kliničke potrebe testiranje tjelesnim opterećenjem nije jako senzitivno, ali je vrlo specifično za dijagnozu astme (51). Posebno se primjenjuje u djece.

Neprepoznat i nekontroliran EIB može značajno utjecati na kvalitetu života smanjujući nivo tjelesne aktivnosti u općim i profesionalnim uvjetima, te bavljenje sportom. Pravilnim terapijskim pristupom EIB se može do te mjere kontrolirati da ne remeti normalan ritam života niti intenzivno bavljenje sportom (47).

MJERE PREVENCIJE EIB

Prevenција je primarni pristup u terapiji EIB. Provodi se nefarmakološkim i farmakološkim mjerama (31,42,47). Planiranje i provođenje ovih mjera nije jednako u svih osoba: značajna je razlika između vrhunskog sportaša koji postiže maksimalno tjelesno opterećenje, osobe sa svakodnevnim umjerenim tjelesnim aktivnostima, te u osoba kojima je tjelesni napor sastavni dio profesionalnih aktivnosti. Kod takvih zanimanja potrebno je naglasiti mogućnost nastanka EIB tijekom rada, posebno u astmatičara, kao i važnost provođenja prevencije u zanimanjima s kontinuiranim dugotrajnim tjelesnim opterećenjem uz izloženost hladnoći (30).

Nefarmakološke mjere

Prepoznavanje i dijagnosticiranje problema su osnovni koraci u prevenciji EIB. Slijedi ih odgovarajuća edukacija bolesnika. U djece i sportaša s tim problemom moraju biti upoznati njihovi roditelji i sportski treneri.

Redovita umjerenja tjelesna aktivnost za svrhom poboljšanja i održavanja aerobnog kapaciteta važna je u prevenciji i kontroli simptoma (39). Optimalan je trening intenziteta 75% maksimalne srčane frekvencije, a provodi se najčešće hodanjem ili laganim trčanjem (jogging) u trajanju od 30 minuta tri puta tjedno. Vježbe zagrijavanja u trajanju najmanje 10-15 minuta obvezno prethode svakoj tjelesnoj aktivnosti (izazivanje refrakternog perioda). Nakon tjelesnog opterećenja potrebno je provoditi vježbe opuštanja ili postupno smanjivati intenzitet vježbanja.

Prije tjelesne aktivnosti preporuča se izbjegavati ostale provocirajuće čimbenike kao što je udisanje alergena i iritansa dišnog sustava, te vježbanje neposredno nakon uzimanja obroka. Neophodno je pravodobno i ispravno suzbijanje respiratornih infekcija, provođenje odgovarajuće terapije kronične astme protuupalnim lijekovima, te rješavanje funkcionalne i mehaničke opstrukcije nosa (npr. alergijski rinitis, polipi nosa). Preporučeno je izvoditi tjelesnu aktivnost u prostorijama s toplim i vlažnim zrakom. Pri vježbanju na otvorenom, zagrijavanje i vlaženje zraka može se postići pokrivanjem nosa i usta. Usvajanje navike polaganog, dubokog ritma disanja je važno za sve astmatičare, pa tako i u prevenciji simptoma EIB.

Aktivnim sportašima u prevenciji i kontroli simptoma EIB može pomoći režim postepenog povećanja intenziteta tjelesnog opterećenja, desetminutne vježbe zagrijavanja pri maksimalnom intenzitetu opterećenja, te postepeni prekid tjelesne aktivnosti.

Farmakološke mjere

Prvi izbor u terapiji su inhalacijski pripravci β_2 agonista i kromolina (26,31,47). β_2 agoniste kratkog djelovanja u koje ubrajamo salbutamol i terbutalin treba primijeniti 15 minuta prije tjelesne aktivnosti, a trajanje bronhodilatatornog učinka je 4-6 sati. Od β_2 agonista dugog djelovanja upotrebljava se salmeterol. Rezultati novih istraživanja o djelovanju salmeterola dokazuju pojavu bronhoprotektivne tahifilaksije: četiri tjedna od početka redovite primjene lijeka bronhoprotektivni učinak se gubi devet sati iza inhalacije. Ovo je u suprotnosti s općim mišljenjem da redovita uporaba salmeterola štiti od pojave simptoma EIB tijekom 12 sati (26,29). Stoga se danas bolesnicima preporuča uzimanje salmeterola barem 30 minuta prije tjelesne aktivnosti, a u slučaju potrebe drugu dozu mogu primijeniti nekoliko sati nakon početka tjelesne aktivnosti.

U usporedbi s oralnim pripravcima β_2 agonista, primjena inhalacijom ima prednost zbog bržeg početka djelovanja i učinkovite primjene malih doza bez nuspojava. Mehanizam njihovog djelovanja temelji se na relaksaciji glatkih mišića bronha i pretpostavljenom učinku na stabilizaciju membrane mastocita čime sprječavaju otpuštanje medijatora. β_2 agonisti pokazuju uspješnost u prevenciji simptoma EIB u 90% slučajeva. Međunarodni olimpijski odbor (International Olympic Committee - IOC) dozvoljava primjenu salbutamola, terbutalina i salmeterola u inhalaciji tijekom sportskih natjecanja (16,31), dok je njihova oralna primjena zabranjena jer u tom obliku pokazuju ergogene osobine povećanjem kratkotrajnog anaerobnog kapaciteta. Kod inhalacijske primjene, takvi učinci nisu primijećeni (28). β_2 agonist fenoterol je zabranjen zbog metaboliziranja u p-hidroksiamfetamin.

Od kromolina u upotrebi su natrijev kromoglikat i nedokromil (nije registriran u Hrvatskoj). Optimalan učinak se postiže uporabom 20 minuta prije tjelesne aktivnosti. Iako ne uzrokuju bronhodilataciju lijekovi ove skupine sprječavaju ranu i kasnu pojavu simptoma EIB (48). Osim učinka na stabilizaciju membrane mastocita, smatra se da ovi lijekovi djeluju i na upalne stanice i živčane završetke kolinergičkih vlakana. Protektivni učinak kromolina traje 1-2 sata, pri čemu nisu zamijećene nuspojave. Dozvoljena je njihova uporaba tijekom sportskih natjecanja (16,34). Primjenom kromolina uspješnost u prevenciji simptoma EIB iznosi 70% (34). U pojedinim slučajevima uspješno se kombiniraju s β_2 agonistima (21).

Slabiji učinak pokazali su teofilinski pripravci, antihistaminici (24), antikolinergici, blokatori kalcijevih kanala i alfa-agonisti. U pojedinim slučajevima navedeni lijekovi mogu se primijeniti u kombinaciji s lijekovima prvog izbora - pripravcima β_2 agonista i kromolina.

Od novijih lijekova u uporabi su dva oblika antileukotrienskih pripravaka: antagonisti leukotrienskih receptora (zafirlukast, montelukast) i inhibitori 5-lipoksigenaze (zileuton) (7,53). Rezultati istraživanja o djelovanju montelukasta ukazuju da u 23% slučajeva dolazi do potpunog protektivnog učinka, a u 25% postoji vrlo mali ili nikakav odgovor (35). Protektivni učinak traje 20-24 sata nakon jednokratne oralne doze. Zbog jednostavne primjene i odsutnosti nuspojava ovi lijekovi postali su u kratkom razdoblju vrlo popularni. Nedavno su provedena usporedna klinička istraživanja o razlikama u učinkovitosti montelukasta i salmeterola. Montelukast se u tim istraživanjima pokazao kao lijek izbora u prevenciji simptoma EIB pri dugotrajnijoj primjeni. U tijeku četvrtog do osmog tjedna primjene salmeterola zabilježen je znatan pad njegove učinkovitosti zbog pojave bronhoprotektivne tahifilaksije (39). IOC je dozvolio natjecateljima uporabu montelukasta i ostalih antagonista leukotriena tijekom sportskih natjecanja.

Učinkovitost u prevenciji simptoma EIB zamijećena je pri inhalaciji pripravaka heparina i furosevida. Heparin je pokazao veći bronhoprotektivni učinak od natrij-kromoglikata. Mehanizam djelovanja je nepoznat; upitno je djelovanje putem inhibicije otpuštanja posrednika upale iz mastocita (44). Furosemid učinkovito prevenira simptome EIB, ali osnovni nedostatak je pojačana diureza pri većim dozama (50). Inhalacija kortikosteroida potrebna je kao osnovna (kronična) terapija astme, te nema učinka kao akutna preventivna terapija EIB (41). Lijekovi koji se primjenjuju u prevenciji simptoma EIB ne sprječavaju u potpunosti ograničenje protoka zraka u bronhima. Njihov protektivni učinak slabi porastom intenziteta tjelesnog opterećenja ili padom temperature zraka. Lijek koji tijekom ljeta omogućuje umjerenu tjelesnu aktivnost bez pojave simptoma, ne mora neophodno djelovati i na simptome pri većem naporu ili pri zimskim sportovima. Izbor lijeka može se u bolesnika laboratorijski provjeriti izlaganjem bolesnika kontroliranom tjelesnom opterećenju. U slučaju pojave simptoma usprkos primjene ovih lijekova potrebno je preispitati dijagnozu EIB.

Literatura

1. Backer V, Ulrik CS, Hansen KK, Laursen EM, Dirksen A, Bach-Mortesen N. Atopy and bronchial responsiveness in random population sample of 527 children and adolescents. *Ann Allergy* 1992; 69(2):116-22.
2. Barnes PJ. Asthma as an axon reflex. *Lancet* 1986; 1(8475):242-5.
3. Beck KC, Offord KP, Scanlon PD. Bronchoconstriction Occuring during Exercise in Asthmatic Subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 352-7.
4. Bittleman DB, Smith RJH, Weiler JM. Abnormal movement of the arytenoid region during exercise presenting as exercise-induced asthma in an adolescent athlete. *Chest* 1994; 106: 615-6.
5. Brutsche MB, Britschgi D, Dayer E, Tschopp JM. Exercise-induced bronchospasm (EIB) in relation to seasonal and perennial specific IgE in young adults. *Allergy* 1995; 50: 905-909.
6. Chhabra SK, Ojha UC. Late asthmatic response in exercise-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 323-7.
7. Cochrane LM, Clark CJ. Benefits and problems of physical training programme for asthmatic patients. *Thorax* 1990; 45:345-51.
8. De la Rubia SG, Pajaron-Fernandez MJ, Sanchez-Solis M, Martinez-Gonzalez Moro I, Perez-Flores D, Pajaron-Ahumada M. Exercise-induced asthma in children: a comparative study of free and treadmill running. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 232-6.
9. Eliasson AH, Philips YY, Rajagopal KR, Howard RS. Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm. *Chest* 1992; 102: 347-55.
10. Feinstein RA, Hains CS, Hemstreet MP, Turner-Henson A, Redden DT, Martin B, Erwin S, Bailey WC. A simple "Step-Test" protocol for identifying suspected unrecognized exercise-induced asthma (EIA) in children. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20(3):181-8.
11. Freed AN, Davis MS. Hyperventilation with Dry Air Increases Airway Surface Fluid Osmolality in Canine Peripheral Airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1101-7.
12. Gilbert IA, Lenner KA, McFadden ER Jr. Sympathoadrenal response to repetitive exercise in normal and asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1988; 64(6):2667-74.
13. Gilbert IA, McFadden ER Jr. Airway cooling and rewarming. *J Clin Invest* 1992; 90 : 699-704.
14. Gilbert IA, Fouke JM, McFadden ER Jr. Intraairway thermodynamics during exercise and hyperventilation in asthmatics. *J Appl Physiol* 1988; 64(5):2167-74.
15. Godfrey S. Exercise-Induced Asthma. U: Gershwin ME, ur. *Bronchial Asthma. Principles of Diagnosis and Treatment*. Orlando: Grune&Stratton, Inc; 1986, str. 255-71.
16. Haas F, Axen F, Pineda H, Haas A. Relative sensitivities of step-wise protocol and a fixed work load protocol in provoking exercise-induced bronchospasm. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(4 Pt 2): 251.
17. Haby MM, Anderson SD, Peat JK, Mellis CM, Toelle BG, Woolcock AJ. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994; 7:43-9.
18. Holgate ST. The contribution of histamine release and vagal reflexes, alone and in combination, to exercise-induced asthma. *Eur Respir J* 1993; 6(8):1132-7.
19. Hofstra WB, Sterk PJ, Neijens HJ et al. Occurrence of late response to exercise in asthmatic children: multiple regression approach using time-matched baseline and histamine control days. *Eur Respir J* 1996; 9: 1348-55
20. Ienna TM, McKenzie DC. The asthmatic athlete: metabolic and ventilatory responses to exercise with and without pre-exercise medication. *Int J Sports Med* 1997; 18: 142-8.
21. Jones NL. *Clinical exercise testing*. Philadelphia, W.B.Saunders, 1980.
22. Kanceljak-Macan B, Žuškin E, Pavičić F. Ispitivanje respiratorne funkcije pri fizičkom opterećenju. *Lij Vjes* 1985;107(1):31-7
23. Kanceljak-Macan B. Utjecaj fizičkog opterećenja na respiratornu funkciju u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća. Magistarski rad. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb, 1981.
24. Kanceljak-Macan B, Žuškin E, Pavičić F. Reakcija većih i manjih dišnih putova na fizičko opterećenje u bolesnika s kroničnim bronhitisom i bronhalnom astmom. *Arh hig rada toksikol* 1988; 39:183-93.
25. Karjalainen J. Exercise response in 404 young men with asthma: no evidence for a late asthmatic response. *Thorax* 1991; 46: 100-4
26. Kyle JM, Walker RB, Hanshaw SL, Leaman JR, Frobese JK. Exercise-induced bronchospasm in the young athlete: guidelines for routine screening and initial management. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24(8):856-9.
27. Lee TH, Cromwell O, Nagakura T, Kay AB. Mediators in Exercise-Induced Asthma. U: Kay AB, Austen KF, Lichtenstein LM, ur. *Asthma. Physiology, immunotherapy and treatment*. London: Academic Press; 1984, str. 279-96.
28. Lehmann G, Schmid S, Ammer R, Schomig A, Eckhard A. Evaluation of a new treadmill exercise protocol. *Chest* 1997; 112: 98-106.
29. Macan J, Klepac T, Bušljeta I, Plavec D, Kanceljak-Macan J. Bronhospazam izazvan tjelesnim opterećenjem i njegova prevencija. *Liječ Vjesn* 2000; 122: 239-45.
30. Mannix ET, Manfredi F, Farber MO. A comparison of two challenge tests for identifying exercise-

- induced bronchospasm in figure skaters. *Chest* 1999; 115: 649-53.
31. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Current concepts: exercise-induced asthma. *New Engl J Med* 1994; 330(19):1362-7.
 32. McFadden ER, Jr. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* 1990; 335: 880-2.
 33. McFadden ER Jr, Zawadski DK. Vocal cord dysfunction masquerading as exercise-induced asthma. A physiologic cause for "choking" during athletic activities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 942-7.
 34. McFadden ER, Jr. Exercise-performance in the asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1984. 129: Suppl S84-S87.
 35. Morton AR, Fitch KD. Asthmatic drugs and competitive sport an update. *Sports Med* 1992; 14:228-242.
 36. O'Sullivan S, Roquet A, Dahlén B et al. Evidence for mast cell activation during exercise-induced bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1998; 12:345-50.
 37. Pichurko BM, Sullivan B, Porcelli RJ, McFadden ER Jr. Endogenous adrenergic modification of exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:796-801.
 38. Pissari TE, Jonzon A, Coleridge HM, Coleridge JC. Vagal afferent and reflex responses to changes in surface osmolarity in lower airways of dogs. *J Appl Physiol* 1992; 73(6):2305-13.
 39. Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG et al. Reduced protection against exercise-induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir Med* 1994; 88:363-8.
 40. Randolph C. The free running athletic screening test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:275a-275g.
 41. Rohr AS, Siegel SC, Katz RM et al. A comparasion of inhaled albuterol and cromolyn in the prophylaxis of exercise-induced bronchospasm. *Ann Allergy* 1987; 59:107-9.
 42. Sandsund M, Sue-Chu M, Helgerud J, Reinertsen RE, Bjermer L. Effect of cold exposure (-15°C) and Salbutamol treatment on physical performance in elite nonasthmatic cross-country skiers. *Eur J Appl Physiol* 1998; 77: 297-304.
 43. Schofield NM, Green M, Davies RJ. Response of the lung airway to exercise testing in asthma and rhinitis. *Br J Dis Chest* 1980; 74(2):155-63.
 44. Shaanning J, Vilsik J, Henriksen AH et al. Efficacy and duration of salmeterol powder inhalation in protecting against exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76:57-60.
 45. Smith CM, Anderson SD, Walsh S, McElrea MS. An investigation of the effects of heat and water exchange in the recovery period after exercise in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:598-605.
 46. Strauss RH, McFadden ER Jr, Ingram RH, Chandler Deal E, Jaeger JJ. Influence of Heat and Humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest* 1978; 61:433-40.
 47. Tan RA, Spector SL. Exercise induced asthma. *Sports Med* 1998; 25,1-6.
 48. Thio BJ, Nagelkerke AF, Ketel AG, Keeken AG, Dankert-Roelse JE. Exercise-induced asthma and cardiovascular fitness in asthmatic children. *Thorax* 1996; 51:207-9.
 49. Tsai CL, Saidel GM, Mcfadden ER Jr, Fouke JM. Radial heat and water transport across the airway wall. *J Appl Physiol* 1990; 69(1):222-31.
 50. Tullet WM, Tan KM, Wall RJ et al. Dose response effects of sodium cromoglycate pressurized aerosol in exercise induced asthma. *Thorax* 1985;45:41-4.
 51. Ulrik CS, Backer V. Increased bronchial responsiveness to exercise as a risk factor for symptomatic asthma: findings from a longitudinal population study of children and adolescents . *Eur Respir J* 1996; 9:1696-700.
 52. Varga EM, Eber E, Zach MS. Cold air challenge for measuring airway reactivity in children: lack of late asthmatic reaction. *Lung* 1990; 168:267-72
 53. Varray A, Prefaut C. Importance of physical exercise training in asthmatics. *J Asthma* 1992; 29:229-34.
 54. Virant F. Exercise-induced bronchospasm: epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24 (8): 851-5.
 55. Voerhoeff NPLG, Speelberg B, Van der Berg N, Oosthoek CHA et al. Real and pseudo late asthmatic reactions after submaximal exercise challenge in patients with bronchial asthma. A new definition for late asthmatic response after exercise challenge. *Chest* 1990; 98: 1194-9.
 56. Zawadski DK, Lenner KA, McFadden ER. Effect of exercise on nonspecific airway reactivity in asthmatics. *J Appl Physiol* 1988; 64(2): 812-6.