

Mojca Kržan<sup>1</sup>

# Zdravila proti astmi

## *Antiasthmatic Drugs*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** astma, zdravljenje, bronhodilatatorji, protivnetna zdravila

Astma je najpogostejša kronična bolezen otrok v razvitem svetu, zelo pogosta pa je tudi pri odrasli populaciji. Z zdravili se da bolezen tako obvladati, da je večini bolnikov omogočeno normalno zdravo življenje ter rast in razvoj. Pri blažjih oblikah bolezni se zdravila navadno, ne pa vedno, inhalira, pri težje izraženi bolezni je potrebno tudi sistemsko dajanje zdravil. Astmo se obvladuje na dva načina: s preprečevalci se preprečuje napade, z olajševalci se blaži predvsem nenadna poslabšanja bolezni. Tako se za zdravljenje uporablja bronhodilatatorje: agoniste adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ , ksantinska zdravila, antagonist cisteinil levkotrienskih receptorjev ter redkeje muskarinske antagonist. Od protivnetnih zdravil se uporablja jo predvsem glukokortikoidi, od bioloških pa omalizumab.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** asthma, pharmacotherapy, bronchodilators, antiinflammatory drugs

The incidence of bronchial asthma is very high in paediatric as well as in the adult population. Nevertheless, life style changes and adequate pharmacotherapy enables asthma patients to live normal, healthy life. If the disease is mild the drugs are usually taken by inhalations, while for more severe form of disease systemic application of drugs either oral or by injecting is necessary. Anti-asthma drugs are divided into two groups: controllers, which prevent asthma attacks and healers that are applied when the disease deteriorates. Pharmacological classification divides anti-asthma drugs into bronchodilators (adrenergic agonists, xantines, cisteninyl-leukotriene antagonists, antimuscarinic drugs), anti-inflammatory drugs (corticosteroids) and biologic drugs (omalizumab).

---

<sup>1</sup> Prof. dr. Mojca Kržan, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; mojca.limpel@mf.uni-lj.si

## UVOD

Astma je najpogostejša kronična bolezen otrok v razvitem svetu, zelo pogosta pa je tudi pri odrasli populaciji. Astma je vnetna bolezen, pri kateri se pojavljajo epizode reverzibilne obstrukcije dihalnih poti, ki jih izzovejo dejavniki, ki pri zdravi populaciji nimajo tega učinka (preodzivnost). Pri obstrukciji dihalnih poti se pojavi piskanje, oteženo dihanje, predvsem izdih in včasih nočni kašelj. Za vnetje, ki spremlja astmo, je značilna prisotnost eozinofilcev. Simptomi prenehajo po jemanju zdravila, lahko pa tudi spontano izzvenijo (1–3).

Astmo delimo na intrinzično in alergijsko. Za nastanek alergijske astme je ključno, da so preobčutljivi posamezniki izpostavljeni alergenu, ki jo lahko spodbudijo ali povzročijo poslabšanje bolezni. Alergeni, ki lahko sprožijo astmo, bolniki navadno vdihnejo, redkeje zaužijejo. Pri alergijski astmi je nujna vezava kompleksa alergen/IgE (humani imunoglobulin E) na mastocite. Pri intrinzični astmi se laboratorijsko dokaže senzibilizacija tipa IgE (1, 2).

Nagnjenost k preobčutljivosti je genetsko pogojena. Vnetje lahko sprožijo različni alergeni in virusi. Ključna vnetna celica pri astmatskem vnetju bronhijev je limfocit Th2 (4). Ta preko predstavitvene celice prepozna alergen(e) ali druge sprožilce vnetja.

Aktivirani limfocit Th2 izloča mediatorje vnetja, s katerimi aktivira druge vnetnice, predvsem eozinofilce. Sledi kompleksen odziv vnetnih celic (mastocitov, makrofagov, fibroblastov, nevtrofilcev), celic bronhialnega in žilnega endotela ter različnih komunikacijskih molekul: citokinov, adhezijskih molekul, kemokinov in kemotaktičnih dejavnikov (5). Sproščanje mediatorjev vnetja in/ali snovi, ki povzročajo bronhokonstrikcijo (npr. histamina in cisteinil levkotrienov) iz mastocitov poleg alergenov posredujejo še drugi dražljaji npr. telesni napor, mraz, nekateri virusi, žveplov dioksid, zaviralci adrenenergičnih receptorjev  $\beta$ , aspirin ter vezava nekaterih opioidov, pilokarpina, živčnega rastnega dejavnika na receptorje, sklopljene s proteini G ali povezane z aktivacijo tirozin-kinaze (1, 6–10).

Po vezavi kompleksa alergen/IgE se iz mastocitov sprostijo snovi, ki povzročijo bron-

hokonstrikcijo (cisteinil levkotrieni, histamin, prostaglandini D2), ter kemokini, ki povzročijo infiltracijo dihal s celicami Th2, monociti in eozinofilci (5).

Vnetnice preko sproščenih citokinov in drugih mediatorjev vnetja (eozinofilski kationski protein, eozinofilski glavni bazični protein) poslabšajo vnetni proces v dihalih. To vodi do vnete in zadebeljene sluznice bronhijev ter povečane količine sluzi v svetlini, kar povzroča mehanično zaporo bronhijev. Na vnetno zadebeljeni sluznici se pojavi prekomerna odzivnost, pretirana reakcija na različne dražljaje, zaradi česar se pojavi spazem bronhialnih mišic, piskanje in kašljanje. Dolgotrajno astmatsko vnetje vodi do preoblikovanja bronhijev: zadebeljene bazalne membrane in brazgotinjenja perifernih bronhov in bronhiolov. Zaradi preoblikovanja dihalnih poti lahko pride do stalne zapore dihalnih poti, ki je ne moremo sprostiti z zdravili (1, 2).

Bolnikom življenje močno olajšajo zdravila. Cilji zdravljenja astme so povzeti v tabeli 1.

Tabela 1. Cilji zdravljenja astme.

- 
- Omogočiti normalno zdravo življenje, rast in razvoj.
  - Vzdrževati optimalno funkcijo dihal.
  - Omogočiti zadostno količino spanja, ki ga ne prekinjata nočna ali zgodnje jutranja kašelj in dispneja.
  - Preprečiti poslabšanja astme.
  - Preprečiti smrt kot posledico astme.
  - Omogočiti zdravljenje brez neželenih učinkov zdravil.
  - Preprečiti preoblikovanje dihalnih poti.
- 

Da bi dosegli te cilje, je poleg izobraževanja bolnikov potrebno trajno jemanje zdravil, ki jih delimo v dve glavni farmakodinamski skupini: bronhodilatatorje in protivnetna zdravila (11, 12). Bronhodilatatorji zelo hitro sprostijo dihalne poti v akutni fazi astme; protivnetna zdravila zavrejo in/ali preprečijo vnetje v zgodnji in pozni fazi astme. Posamezna zdravila proti astmi ne spadajo strogo le v eno od naštetih kategorij, nekatera spadajo tako med bronhodilatatorje kot med protivnetna zdravila. Glede na namen pa zdravila proti astmi delimo na: preprečevalce in olajševalce (13). Preprečevalce se jemlje stalno in dolgotrajno, medtem ko z olajševalci blažimo akutna poslabšanja astme.

## BRONHODILATORJI

Razširitev dihalnih poti lahko dosežemo z uporabo naslednjih zdravil: agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ , teofilina, antagonistov cisteinil levkotrienskih receptorjev ter antagonistov muskarinskih receptorjev.

### Agonisti adrenergičnih receptorjev $\beta_2$

Njihov primarni farmakološki učinek pri astmi je razširitev premera bronhijev. Vezava agonista na receptorje  $\beta_2$ , ki so prisotni v membranah gladkomišičnih celic, povzroči bronhodilatacijo ne glede na vzrok skrčenja bronhialnih mišic. Bronhokonstrikcija je lahko posledica delovanja različnih neurotransmitorjev ter vnetnih mediatorjev (11, 12). Bronhodilatacija, ki nastane prek aktivacije adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ , je posledica delovanja zvišane koncentracije drugega prenašalca (cikličnega adenozin monofosfata, cAMP) in znižane znotrajcelične koncentracije kalcijevih ionov. Oba signalna mehanizma vodita do sprostitve gladkih mišičnih celic bronhijev, ker preprečita fosforilacijo miozina. Fosforilacijo miozina, ki je nujna za skrčenje gladkomišične celice, pospeši aktivacija encima lahkoverižni miozin-kinaza in prisotnost kalcijevih ionov; nasprotuje ji aktivacija encima lahkoverižni miozin-fosfataze. Drugi prenašalec cAMP inhibira aktivacijo lahkoverižne miozin-kinaze in povzroči aktivacijo lahkoverižne miozin-fosfataze. Znižana koncentracija znotrajceličnega (citosolnega) kalcija nastane zaradi povečanega izplavljanja kalcija iz celice in povečanega vstopa kalcija v sarkoplazemski retikulum (14, 15). Agonisti receptorjev  $\beta_2$  preprečujejo tudi sproščanje vnetnih mediatorjev iz mastocitov ter sproščanje dejavnika tumorske nekroze  $\alpha$  (angl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF $\alpha$ ) iz monocitov. Z delovanjem na cilije pa povečajo odstranjevanje sluzi (11, 12).

Agoniste adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  navadno inhaliramo, zato se jih dobi v obliki aerosolov, raztopin ali suspenzij za inhaliranje ter praškov za inhaliranje in raztopinah za injiciranje. Glede na čas delovanja ločimo kratkodelujoče (salbutamol in terbutalin) ter dolgodelujoče (salbutamol, salmeterol, formoterol, fenoterol indakaterol) agoniste adre-

nergičnih receptorjev  $\beta_2$ . Kratkodelujoče bronhodilatatorje se inhalira, maksimalni učinek se doseže v 30 minutah; učinek traja 3–5 h. Navadno se jih vdihuje »po potrebi«, ko pride do poslabšanja bolezni. Dolgodelujoče agoniste adrenoceptorjev  $\beta_2$  se prav tako inhalira. Njihov učinek traja 8–12 h. Bistvena razlika od kratkodelujočih agonistov adrenoceptorjev  $\beta_2$  je, da se jih daje dvakrat dnevno in ne le »po potrebi« bolnikom, pri katerih je učinek inhalacijskih glukokortikoidov nezadovoljiv. Odmerki inhalacijskih bronhodilatatorjev so približno 20-krat manjši kot odmerki istega bronhodilatatorja, danega *per os* (11). Zaradi tega so, kljub dejstvu, da bolnik pogoltne do 90% vdihanega odmerka oz. se del zdravila absorbira v sistemski krvni obtok prek ustne sluznice, neželeni učinki pretirane simpatične stimulacije, redki.

Po uživanju kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki. Najpogosteje poročajo o nemiru, tremorju, glavobolu in reakcijah na mestu dajanja (dražerč ali pekoč občutek v žrelu) in nazofaringitisu. Manj pogosta so poročila o pojavu tahikardije in drugih aritmij, palpitacij, slabosti, motenj okusa, hipokaliemije, hiperglikemije, mišičnih krčev, paradoksalnega bronhospazma, srbenja, hiperhidroze. Nekateri od teh neželenih učinkov, npr. tremor, slabost, motnje okusa, draženje žrela, glavobol, omotica in mišični krči, lahko spontano izzvenijo po tednu do dveh rednega jemanja zdravil.

Previdnost pri predpisovanju agonistov  $\beta_2$  je potrebna pri bolnikih, ki že jemljejo antagonist adrenergičnih receptorjev  $\beta$ , zaradi nasprotnega učinka, ter zdravila, ki povzročajo podaljšan interval Q–T, ker lahko pride do ventrikularnih motenj ritma.

Dobo Q–T podaljšajo (16, 17):

- antidepresivi (fluoksetin, paroksetin, sertralin, venlafaksin),
- antiaritmiki (prokainamid, dizopiramid, kinidin, dofetilid, ibutilid, amjodaron, flekainid, sotalol),
- protimikrobna zdravila (klaritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, sparfloksacin, pentamidin, foskarnet),
- antipsihotiki (klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid, kvetiapin, risperidon, tioridazin, ziprazidon),

- antiemetiki (dolasetron, domperidon, droperidol), anti epileptiki (felbamat, fosfenitoin),
- narkotični analgetiki (levometadil, metadon),
- zdravila proti migreni (sumatriptan, zolmitriptan),
- citostatiki (arzenov trioksid, tamoksifen),
- antihipertenzivi (isradipin, moeksipril, nikardipin, tizanidin),
- diuretik indapamid,
- prokinetik cisaprid in
- imunosupresiv takrolimus.

V Sloveniji so trenutno registrirana naslednja zdravila, ki jih prikazuje tabela 2.

Pri dolgotrajnem (kroničnem) jemanju dolgodelujočih agonistov  $\beta_2$  se lahko zaradi regulatornega zmanjševanja števila recep-

torjev pojavi manjši učinek zdravila (toleranca) (18). Pri zdravih osebah in astmatikih se zaradi razvoja tolerance zmanjša oz. izgine tremor. Za nastanek bronhodilatacije se toleranca redkeje razvije. Vzrok za to je verjetno precejšnja receptorska rezerva (prosti receptorji – angl. *spare receptors*) v gladkih mišicah dihal. Toleranca za bronhodilatatorski odgovor se razvije, če je prisotna zvišana koncentracija inolevkina-1 $\beta$  in dejavnika tumorske nekroze  $\alpha$  v vnetih dihalih (19). Toleranca za bronhodilatatorski odgovor se razvije le, če je bronhokonstrikcija izzvana prek vnetnih mediatorjev, ki aktivirajo mastocite. Razvoj tolerance na zdravljenje z agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta$  agoniste preprečuje oz. zmanjšuje sočasno jemanje glukokortikoidov, ki zmanjšajo izražanje genov za pro-vnetne citokine (19, 20).

Tabela 2. Pregled v Republiki Sloveniji registriranih zdravil, ki vsebujejo agoniste adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ .

Generično ime	Registrirano ime
Salbutamol	Ventolin <sup>®</sup> , inhalacijska raztopina, inhalacijska suspenzija, sirup in tablete, Novolizer Ventilastin <sup>®</sup> 100 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje
Salmeterol	Serevent <sup>®</sup> , 25 mcg/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom
Formoterol	Atimos <sup>®</sup> , 12 mikrogramov/sprožitev inhalacijska raztopina pod tlakom, Oxis <sup>®</sup> turbuhaler 4,5 mikrograma/odmerek, OxisTurbuhaler <sup>®</sup> 9 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje
Fenoterol	Berotec <sup>®</sup> 100 mikrogramov/vdih inhalacijska raztopina pod tlakom
Indakaterol	CPOnbrez Breezhaler <sup>®</sup> 150 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
Generično ime (kombinacija agonista adrenergičnih receptorjev $\beta_2$ in glukokortikoida)	Registrirano ime
salmeterol + flutikazon	Seretide <sup>®</sup> 25 mcg/50 mcg/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom, Seretide <sup>®</sup> 25 mcg/125 mcg/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom, Seretide <sup>®</sup> 5 mcg/250 mcg/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom, Seretide <sup>®</sup> diskus 50 mcg/100 mcg/odmerek odmerjeni prašek za inhaliranje, Seretide <sup>®</sup> diskus 50 mcg/250 mcg/odmerek odmerjeni prašek za inhaliranje, Seretide <sup>®</sup> diskus 50 mcg/500 mcg/odmerek odmerjeni prašek za inhaliranje, Viani <sup>®</sup> diskus 50 mikrogramov/100 mikro prašek za inhaliranje, odmerjen, Viani <sup>®</sup> diskus 50 mikrogramov/250 mikro prašek za inhaliranje, odmerjen, Viani <sup>®</sup> diskus 50 mikrogramov/500 mikro prašek za inhaliranje, odmerjen, Viani <sup>®</sup> 25 mikrogramov/50 mikro inhalacijska suspenzija pod tlakom, Viani <sup>®</sup> 25 mikrogramov/125 mikro inhalacijska suspenzija pod tlakom
Formoterol + budezonid	Symbicort Turbuhaler <sup>®</sup> 80 mikrogramov/4,5 mikro prašek za inhaliranje, Symbicort Turbuhaler <sup>®</sup> 160 mikrogramov/4,5 mikro prašek za inhaliranje, Symbicort Turbuhaler <sup>®</sup> 320 mikrogramov/9 mikro prašek za inhaliranje
Beklometazon + formoterol	Formodual <sup>®</sup> 100/6 mikrogramov na tlak inhalacijska raztopina pod tlakom, Foster <sup>®</sup> 100/6 mcg na sprožitev inhalacijska raztopina pod tlakom

## Ksantinska zdravila

Med ksantinska zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju astme, spadajo: teofilin, aminofilin (teofilin etilendiamin) in kofein. Ker se izmed naštetih zdravil pri zdravljenju astme največ uporablja teofilin, bomo predstavili le njega.

Mehanizem delovanja, preko katerega teofilin povzroča razširitev bronhov, še ni popolnoma pojasnjen. Teofilin inhibira družino encimov fosfodiesteraz, je kompetitivni antagonist adenozijskih receptorjev A2, stimulira sproščanje interleukina-10, aktivira encim histon-deacilazo, poveča apoptozo eozinofilcev, nevtrofilcev in limfocitov T ter stimulira osrednje živčevje (11).

V človeškem organizmu je prisotnih 11 družin fosfodiesteraze (angl. *phosphodiesterase*, PDE), ki imajo različne substrate. Nekatere selektivno cepijo fosfodiesterško vez v cikličnem adenozin monofosfatu (cAMP) (PDE4, 7 in 8); druge so selektivne za cepljenje fosfodiesterške vezi v cikličnem gvanozin monofosfatu (cGMP) (PDE5, 6 in 9); PDE1, 2, 3, 10 in 11 lahko hidrolizirajo tako cAMP kot cGMP.

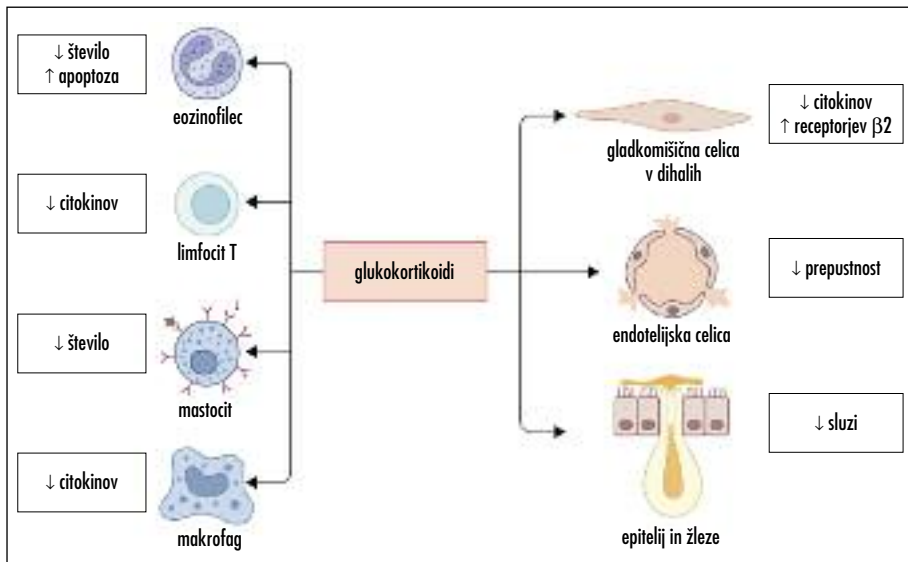
V gladkomišičnih celicah bronhijev je prisotna predvsem selektivna PDE3, v vnetnih celicah pa je prisotna predvsem PDE4 (21).

Za inhibicijo fosfodiesteraze je potrebna zelo visoka koncentracija teofilina, ki bistveno presega terapevtsko, zato ta mehanizem ni ključen za nastanek bronhodilatacije.

Teofilin je tudi kompetitivni antagonist adenozijskih receptorjev A2. Adenozin se lahko veže na mastocite in povzroči sproščanje histamina in levkotrienov iz njih ter posledično povzroči bronhokonstrikcijo (11). Aktivacija histon-deacetylaze (HDAC), ki jo povzročijo nizke koncentracije teofilina, poveča protivnetni učinek glukokortikoidov.

Glede mehanizma delovanja lahko zaključimo, da nizki odmerki teofilina povzročijo šibko bronhodilatacijo, vendar delujejo imunomodulatorno in protivnetno, kar je posledica inhibicije histon-deacetylaze, pri visokih koncentracijah v plazmi se pojavi še neposredna bronhodilatacija, ki je posledica inhibicije fosfodiesteraze (22). Učinki teofilina v dihalih so prikazani na sliki 1.

Slaba stran teofilina je majhna terapevtska širina. Terapevtska koncentracija teofilina v plazmi znaša 30–100  $\mu\text{mol/l}$ . Neželeni učinki se pojavijo, če plazemska koncentracija teofilina preseže 110  $\mu\text{mol/l}$ . Med neželene učinke teofilina, ki se zelo pogosto pojavljajo, prištevamo: glavobol, vrtoglavico, vznemirljivost, nespečnost, razdraženost, delirij, tremor,



Slika 1. Učinki teofilina v dihalih, ki jih izkoriščamo pri zdravljenju astme (11).

palpitacije, tahiaritmije, nenaden padec tlaka, slabost, bolečine v trebuhu, bruhanje, drisko, hipokaliemijo, hiperkalcemijo, hiperglikemijo, hiperurikemijo. Če pa plazemska koncentracija teofilina preseže 200  $\mu\text{mol/l}$ , lahko pride do usodnih motenj srčnega ritma, zato je treba nadzorovati plazemske koncentracije teofilina (11).

Teofilin se dobro absorbira iz prebavil. Iz kapsul Teotard se teofilin počasi sprošča in doseže maksimalno koncentracijo v plazmi 7 ur po zaužitju. Da se doseže terapevtska koncentracija teofilina v plazmi, je treba zdravilo jemati 2–3 dni. Teofilin se enakomerno porazdeli po telesu, prehaja skozi placento. Metabolizira se s citokromom P450 (CYP) v jetrih, kjer nastane iz teofilina aktivni metabolit 3-metilksantin. Teofilin in njegovi metaboliti se lahko izločajo z urinom in mlekom.

Razpolovni čas teofilina je 7–9 ur pri odraslem, obstajajo pa interindividualne razlike v metabolizmu teofilina, kar lahko vpliva na razpolovni čas. Kadičci in otroci hitreje presnavljajo teofilin. Bolniki z jetrno okvaro in srčnim popuščanjem imajo podaljšan razpolovni čas teofilina. Sočasno jemanje induktorjev jetrnih encimov (karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton) zniža plazemsko koncentracijo teofilina, medtem ko jo sočasno jemanje inhibitorjev citokroma P450 (npr. ciprofloksacin, makrolidni antibiotiki, kalcijevi antagonisti) poveča.

Pri nas so na razpolago tablete s podaljšanim sproščanjem Teotard.

### **Antagonisti muskarinskih receptorjev**

Za zdravljenje bronhialne obstrukcije pri astmi se izmed številnih antagonistov muskarinskih receptorjev uporabljata, čeprav redko, le ipratropij in tiotropij. Tiotropij se v glavnem uporablja za vzdrževalno zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni, z ipratropijem pa si lahko včasih bolniki z astmo pomirijo dražeč kašelj.

Ipratropij je derivat atropina in je neselektiven zaviralec muskarinskih receptorjev. Povzroča le manjšo bronhodilatacijo. Možno je, da prek vezave na presinaptične receptorje M2 na parasimpatičnih živčnih vlaknih poveča sproščanje acetilholina, zato bronhodilatacija, ki je posledica zavore postsinaptič-

nih receptorjev M3, prisotnih na gladkih mišicah, ni tako izrazita. Ipratropij ne prepreči bronhokonstrikcije, ki nastane zaradi alergičnega dražljaja, zmanjša pa produkcijo sluzi in poveča njeno odstranjevanje (11, 12).

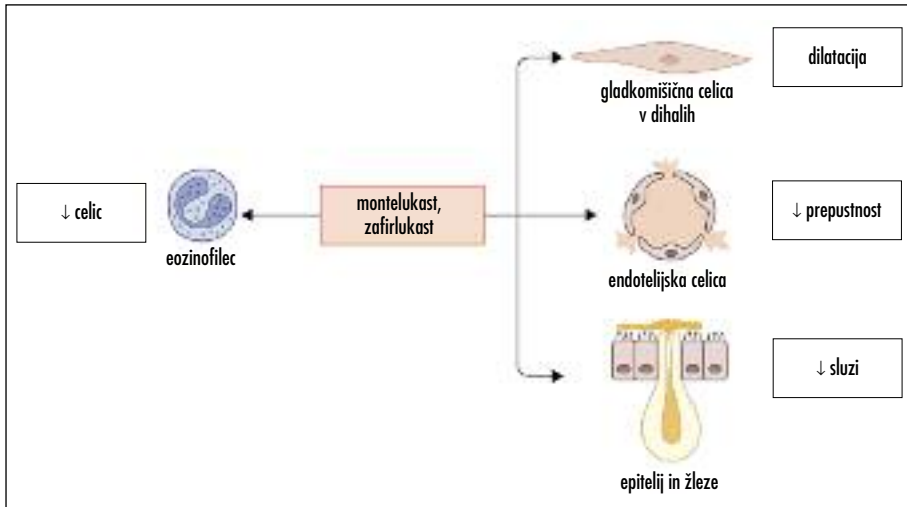
Ipratropij je na voljo le v preparatih za inhalacijo. Največji učinek nastopi 30 minut po inhalaciji, učinek pa traja 3–5 ur. Ker je ipratropij zelo polarna molekula, se slabo absorbira prek dihal v sistemski krvni obtok, zato povzroča le malo neželenih učinkov. Lahko se tudi kombinira z agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  (preparat Berodual).

### **Antagonisti cisteinil levkotrienskih receptorjev**

Cisteinil levkotrieni (LT) so vnetni mediatorji, ki nastajajo iz arahidonske kisline po 5-lipooksidazni poti v mastocitih, eozinofilcih, bazofilcih in makrofagih. Poleg tega lahko večje količine cisteinil levkotrienov nastajajo še lokalno (npr. v bronhih) v trombocitih, celicah žilnega endotela in celicah dihalnega epitela. Sintezo in sproščanje levkotrienov iz mastocitov lahko sproži vezava antigena, izsni napor, izpostavljenost aspirinu in nizki zunanji temperaturi (23). V patogenezi astme igrajo pomembno vlogo levkotrieni LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> in LTE<sub>4</sub>, ki posredujejo svoje učinke prek vezave na levkotrienske receptorje CysLT1 in 2 (24).

Receptorji za cisteinil levkotriene CysLT1 in 2 so s proteinom G sklopljeni receptorji (25). Nahajajo se v sluznici dihal, v infiltriranih vnetnih celicah, kardiovaskularnem sistemu. V dihalih ti mediatorji učinkujejo kot bronhokonstriktorji, povečajo izločanje sluzi in edem sluznic ter povzročajo eozinofilijo. Levkotrieni, ki so jih dali zdravim osebam in bolnikom z astmo, so pri obeh skupinah preiskovancev povzročili obstrukcijo dihal, ki je bila izrazitejša in je trajala dlje kot tista, izzvana s histaminom (26). Obstajajo tudi dokazi, da levkotrieni vplivajo na prekomerno odzivnost pri astmatikih ter spadajo med glavne mediatorje zgodnje in pozne faze astme (27).

Njihovo sintezo lahko zmanjšamo z inhibitorjem encima 5-lipooksidaze zileutonom, ki pa marsikje po svetu (še) ni registriran kot zdravilo proti astmi. Kot zdravilo, ki preprečujeta učinke cisteinil-levkotrienov pri astmi, se uporablja antagonist cisteinil levkotrien-



Slika 2. Učinki antagonistov cisteinil levktrienskih receptorjev, ki so pomembni za zdravljenje astme (11).

skih receptorjev montelukast in zafirlukast. Učinkovita sta pri z aspirinom in naporom izzvani astmi, zmanjšata zgodnji in pozni odgovor na antigenski stimulus. Povzročata bronhodilatacijo, vendar v manjšem obsegu kot salbutamol. Sočasno jemanje salbutamola in montelukasta pa deluje aditivno. Zmanjšata količino eozinofilcev v sputumu (11, 12).

Montelukast (Monkasta, Singulair, Actamone, Brogalas, Elukan, Montelukast Lek, Montelukast Teva, Montelukast Mylan) in zafirlukast (Accolate) sta na voljo le v obliki pripravkov (tablet, kapsul in praškov) za vnos prek ust. Med občasnimi neželenimi učinki opisujejo glavobol in bolečine v trebuhu, zelo redko bolniki poročajo o palpacijah, slabosti, bruhanju, bolečinah v mišicah in sklepih, parestezijah, krčih, nočnih morah, halucinacijah, razdražljivosti, zaspanosti, nespečnosti, razburjenju, agresivnosti vznemirjenosti, srbenju, izpuščajih, modricah, alergičnih reakcijah.

Montelukast se dobro absorbira (biološka uporabnost 64%) iz prebavil. Najvišjo koncentracijo v plazmi doseže 3 ure po zaužitju. Montelukast se v 99% veže na proteine v plazmi in minimalno prehaja skozi pregrado med krvjo in možgani. Montelukast se presnovi prek CYP 3A4 in 2C9, vendar ne vpliva na njihovo aktivnost. Izloča se pretežno z žolcem, njegov razpolovni čas je 2,7–5,5 h. Pri

hkratnem jemanju montelukasta in zdravil, ki so induktorji CYP, se zniža koncentracija montelukasta v plazmi.

## Antagonisti histaminskih receptorjev

Histamin je vnetni mediator, ki ga sproščajo mastoci in povzroča bronhokonstrikcijo. Kljub znani vlogi histamina pri takojšnji preobčutljivosti ter od telesnega napora odvisni astmi se antagonisti histaminskih receptorjev H1 ne oz. izjemoma uporabljajo pri zdravljenju astme, npr. pri blagi alergijski astmi.

## Možni novi bronhodilatatorji

Kot zdravila, ki bi se jih lahko uporabilo za širjenje dihalnih poti, se preizkuša: magnezijev sulfat, aktivatorje kanalov  $K^+$  (kromakalin), atrijski natriuretični peptid, analoge vazoaktivnega intestinalnega peptida z majhno molekularno maso, ker ima peptid prekratek čas delovanja (1–3 minute) (11).

## PROTIVNETNA ZDRAVILA

### Glukokortikoidi

So hormoni, ki se iz nadledvične žleze izločajo zaradi delovanja krožečega adrenokortikotropnega hormona (angl. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH). Glukokortikoidi imajo

metabolne in regulatorne učinke. Ker se pri zdravljenju astme izkoriščajo predvsem regulatorni/protivnetni učinki, se bomo posvetili le tem, metabolni učinki bodo opisani med neželenimi učinki.

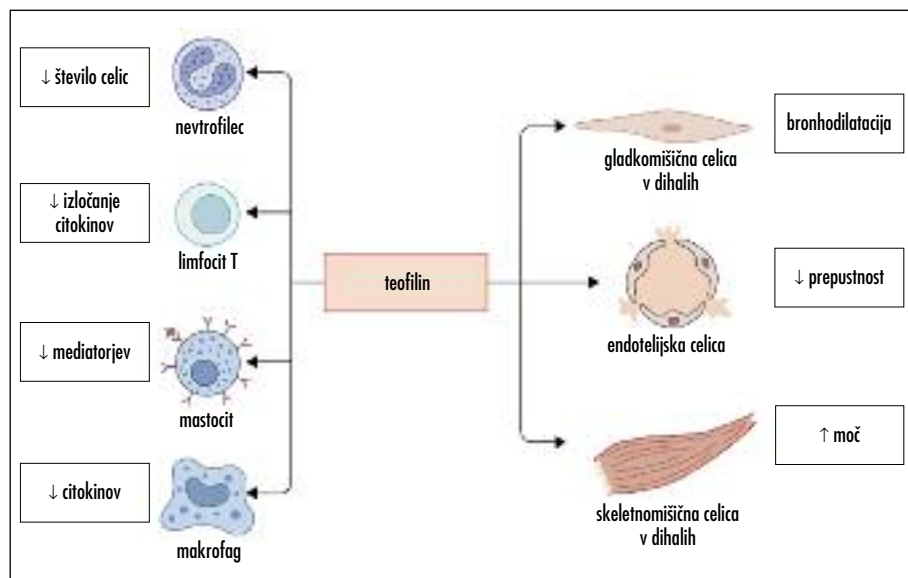
Glukokortikoidi se vežejo na znotrajcelični receptor za glukokortikoide, ki po vezavi ligan-da dimerizira. Dimer glukokortikoidnega receptorja se acetilira ob vezavi glukokortiko-ida. Ta oblika se potem veže na DNA, natanč-nejše na regulatorne elemente za določene tarčne gene. Acetiliran dimer glukokorti-koidnega receptorja mora deacetilirati encim HDAC2, da se lahko poveča transkripcijo ne-katerih protivnetni genov in zavre transkrip-cijo nekaterih prosvetnih genov (genomski učinek) (11). Molekule, katerih izražanje spremenijo glukokortikoidi, so navedene v ta-beli 3. Glukokortikoidi pa imajo tudi postran-skripcijske učinke.

Glukokortikoidi lahko vplivajo tudi nepo-sredno na transkripcijske dejavnike (AP-1, NF- $\kappa$ B) in koaktivatorske molekule v jedru in tako, ne da bi vplivali na DNA, pospešijo sin-tezo določenih proteinov ter inhibirajo sin-tezo drugih proteinov (11, 28). Na ta način posredujejo svoje protivnetno delovanje, kar se izkorišča pri zdravljenju astme. Poleg genomskih, glukokortikoidi posredujejo tudi

negenomske učinke. Po vezavi glukokortikoi-da na znotrajcelični receptor se sprožijo neka-tere signalne poti: z mitogenom aktivirano protein-kinazno, fosfatidil-inozitol-3-kinazo in protein-kinazno C (29, 30).

Protivnetni učinki so v glavnem genom-ski in vključujejo inhibicijo transkripcije genov za inducibilno obliko encima ciklooksigena-za (COX-2), inducibilno dušikov oksid-sinta-zo; citokine, interlevkine, adhezijske molekule in povečano sintezo in sproščanje snovi anek-sin-1 v imunskih celicah prirojene imunosti (tabela 2).

Zaradi tega na nivoju vnetnih celic pride do manjše infiltracije z nevrofilci, makrofagi in mastociti, manjše proliferacije T-celic, manj-še aktivacije celic T pomagalk, preklap z od-govora Th1 na Th2; na nivoju mediatorjev vnetja pa pride do manjše sinteze prostanoi-dov, interlevkinov 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 in 13, TNF  $\alpha$ , dejavnika celične adhezije, stimulirajo-čega dejavnika granulocitnih in makrofagnih kolonij, do manjšega nastajanja komponent komplemента v plazmi, manjšega sproščanja dušikovega oksida, manjšega sproščanja hista-mina iz bazofilcev in mastocitov, manjše produkcije IgG, povečane sinteze interlevki-na-10, topnih receptorjev za interlevkin-1 in aneksina 1 (11).



Slika 3. Učinki glukokortikoidov, ki se izkoriščajo pri zdravljenju astme (11).



Tabela 3. Vpliv glukokortikoidov na izražanje genov, ki so vpleteni v (etio)patogenezo astme (28). IL – interleukin, TNF- $\alpha$  – dejavnik tumorske nekroze  $\alpha$ , (angl. tumor necrosis factor  $\alpha$ ), GM-CSF – angl. granulocyte macrophage colony stimulating factor, SCF – angl. stem cell factor, CCL – angl. chemokine (C-C motif) ligand, CXCL8 – angl. CXC ligand 8, VCAM – angl. vascular cell adhesion molecule, ICAM – angl. intercellular adhesion molecule, MAP kinaza – angl. mytogen activated protein kinase.

Povečano izražanje	Manjše izražanje
Lipokortin-1	Citokini: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-15, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, SCF
Adrenergični receptorji $\beta$ 2	Kemokini: CCL1, CCL5, CCL11, CXCL8
Inhibitorni protein sekretornih levkocitov (angl. secretory leukocyte inhibitory protein)	Encimi: inducibilna dušikov oksid sintetaza, ciklo-oksigenaza 2, inducibilna fosfolipaza A2
IkB- $\alpha$ – inhibitor NF- $\kappa$ B	Vnetni peptid: Endotelin-1
MKP1 – inhibitor signalne poti kinaze MAP	Receptorji za nevrokinin NK1 in bradikinin B2
Levcinska zadruga, ki jo inducirajo glukokortikoidi (angl. glucocorticoid inducible leucine zipper)	Adhezijske molekule: ICAM-1, VCAM-1
Antagonist receptorjev za IL-1, IL-10, IL-12	

Za bolnike z astmo je pomembno, da glukokortikoidi povečajo izražanje adrenergičnih receptorjev  $\beta$ 2 in zmanjšajo propustnost žil. Opazili so tudi sinergistično delovanje agonistov  $\beta$ 2 in glukokortikoidov (11, 31).

Eksogeni glukokortikoidi, ki jih uporabljamo kot protivnetna zdravila, vplivajo na zgodnjo (rdečina, vročina, bolečina in oteklina) in pozno fazo vnetja (celjenje rane in proliferacija). Glukokortikoidi zmanjšajo vnetni odgovor ne glede na etiologijo le-tega. Glukokortikoidi so zelo pomembna zdravila pri astmi. Kljub temu da ne povzročajo bronhodilatacije oz. je bila ta dokazana le v razmerah *in vitro* (izoliran sapnik budre) in ne odpravijo osnovnega vzroka bolezni, preprečijo njeno napredovanje in so učinkoviti pri akutnem poslabšanju (32).

Če se le da, bolniki z astmo dobivajo glukokortikoide z inhalacijo. Pri inhalaciji pride zdravilo neposredno na mesto učinkovanja, zato so potrebni manjši odmerki kot pri sistemskem vnosu zdravila (11, 28, 31). Kljub neposrednemu vnosu zdravila se večina zdravila vseeno pogoltne, nekaj pa ga preko alveolarnih membran pride v sistemski krvni obtok. Beklometazon in ciklezonid se v farmacevtskih pripravkih nahajata v obliki predzdravil in jih šele esterase v pljučih pretvorijo v aktivno obliko. Pri budezonidu in flutikazonu pa potече skoraj popolna presnova ob (morebitnem) prvem prehodu skozi jetra (11).

Ob akutnem poslabšanju oz. težjem poteku astme morajo bolniki poseči po glukokortikoidih v pripravkih, ki se jih vnaša *per os* oz. se jih injicira. Učinek hidrokortizona pri injiciranju nastopi 5–6 ur po vnosu, metilprednizolona pa 4–6 ur po vnosu (11). Kljub temu da učinek glukokortikoidov, danih *per os*, nastopi 1–2 uri kasneje kot pri jemanju istega glukokortikoida *iv.*, se zaradi enake učinkovitosti in vendar bistveno lažjega jemanja priporoča jemanje glukokortikoidov *per os* (33). Če se glukokortikoide jemlje *per os*, traja nekaj dni, da se učinek popolnoma razvije (glej: mehanizem delovanja) (11).

Glukokortikoidi prehajajo membrane s preprosto difuzijo, v krvi se absorbirani glukokortikoidi vežejo na albumine ter globulin, ki veže kortikosteroide. Nekateri sintetični glukokortikoidi se ne vežejo na plazemske proteine. Glukokortikoidi se inaktivirajo večinoma v jetrih, medtem ko se v jetrih kortizon in prednizon presnavljata v hidrokortizon in prednizolon.

Omejujoč dejavnik pri zdravljenju z glukokortikoidi predstavljajo metabolni učinki: predvsem slabše celjenje ran in premagovanje okužb, pojav osteoporoze, hiperglikemije, ki lahko povzroči nastanek sladkorne bolezni, izguba mišične mase, glavkom, katarakta, evforija, depresija, psihoza, Cushingov sindrom. Ker vnos eksogenih glukokortikoidov

vpliva na zmanjšano produkcijo lastnih kortikosteroidnih hormonov, lahko po nenadnem prenehanju jemanja pride do akutne odpovedi nadledvične žleze (11, 31). Po inhalaciji glukokortikoidov se rade pojavijo okužbe ustne votline s kandido, bolečine v žrelu in hripavost (11, 12).

Za zdravljenje astme imamo registrirana naslednja zdravila (tabela 3).

### Kromoglikat in nedokromil

Mehanizem teh dveh zdravil še ni popolnoma razjasnjen. Kromoglikat ne deluje na gladko-mišične celice, ima pa majhen protivnetni učinek. Ve se, da kromoglikat stabilizira celično membrano mastocitov in preprečuje njihovo degranulacijo in sproščanje histamina. Kromoglikat tudi zmanjša proženje po vlaknih C, ki ga izzove kapsaicin in lahko zavre sproščanje citokinov iz limfocitov T. Kljub temu, da zdravili blažita takojšnjo in zakasnelo bronhokonstrikcijo ter zmanjšujeta hiperreaktivnost v bronhijih, se le redko uporabljata.

### Protitelo proti IgE

Omalizumab je monoklonsko protitelo, usmerjeno proti IgE. Lahko se veže le na cirkulira-

jočo molekulo IgE, natančneje na epitop Fc, s katerim se IgE lahko veže na receptor FcεRI na mastocitu ali bazofilcu. Po vezavi omalizumaba na IgE nastane biološko inerten kompleks IgE-anti-IgE, ki se ne more vezati na mastocite ali bazofilce in povzročiti degranulacije in sproščanja vnetnih mediatorjev. Če pa je IgE že vezan na mastocite ali bazofilce, je epitop, kamor bi se vezal omalizumab, nedosegljiv in zaradi tega se omalizumab ne more vezati in povzročiti sproščanja vnetnih mediatorjev iz mastocitov oz. bazofilcev (34).

Redno prejetje (subkutane injekcije vsake 2 do 4 tedne) omalizumaba povzroči zmanjšanje prostih molekul IgE v serumu, manjšo vezavo IgE na mastocite in bazofilce, zmanjša izražanje receptorjev FcRI na mastocitih in zmanjša vnetni odgovor, ki ga posredujejo celice T pomagalke, ter s tem izboljša simptome in prepreči poslabšanje bolezni (5). Zdravilo se lahko prejema največ 52 tednov, ker ni podatkov o varnosti zdravila (karcergenosti) pri daljšem jemanju (35).

Zdravilo je učinkovito pri astmi alergijske etiologije. Pri bolnikih mora biti dokazana alergija na vsepovsod prisotni antigen (pršica, živalska dlaka). Za zdravljenje se izbere bolnike s težko, slabo urejeno alergijsko astmo,

Tabela 3. Pregled v Republiki Sloveniji registriranih protivnetnih zdravil za zdravljenje astme.

Generično ime	Registrirano ime
Budenzid	Budair® 200 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom, Neplit Easyhaler® 100 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, Neplit Easyhaler® 200 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, Neplit Easyhale® 400 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, Pulmicort Turbuhaler® 100 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje, Pulmicort Turbuhaler® 200 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje, Pulmicort Turbuhaler® 400 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje, Tafen Novolizer® 200 mikrogramo prašek za inhaliranje, odmerjen
Flutikazon	Flixotide diskus® 50 mcg/odmerek odmerjeni prašek za inhaliranje, Flixotide diskus® 100 mcg/odmerek odmerjeni prašek za inhaliranje, Flixotide diskus® 250 mcg/odmerek odmerjeni prašek za inhaliranje, Flixotide diskus® 500 mcg/odmerek odmerjeni prašek za inhaliranje, Flixotide® 50 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom, Flixotide® 125 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom, Flixotide® 250 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom
Mometazon	Asmanex Twisthaler® 200 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje, Asmanex Twisthaler® 400 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje
Ciklesonid	Alvesco® 40 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom, Alvesco® 80 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom, Alvesco® 160 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom

ki ne reagira na standardno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi, dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  ter antagonisti levkotrienskih receptorjev in tiste, ki so starejši od 12 let. Učinki se začnejo izražati po več tednih. Bolniki imajo po prejemanju omalizumaba manj poslabšanj boleznih podnevi, ponoči in takrat, ko so fizično aktivni. Nekateri od teh bolnikov pri poslabšanju bolezni potrebujejo manjši odmerek sistemskih glukokortikoidov, drugi lahko sistemsko jemanje glukokortikoidov celo opustijo. Kot neželeni učinki se pojavljajo glavobol ter rdečina in srbenje na mestu injekcije (35, 36).

## Preprečevalci in olajševalci

Klinično se zdravila deli glede na to, ali astmo preprečujejo ali olajšajo poslabšanje (2, 3). Tako kot pri farmakološki razdelitvi, ki upošteva farmakodinamske skupine, se tudi pri tej razdelitvi vidi, da se posamezne predstavnike uporablja za več namenov. Preprečevalci so naštet v tabeli 4, olajševalci pa v tabeli 5.

## ZAKLJUČEK

Izbira pravega zdravila za astmo je kompleksen proces. Številne smernice za zdravljenje astme določajo pet terapevtskih korakov za odrasle

Tabela 4. Skupine zdravil in predstavniki, ki spadajo med preprečevalce astme (nekatera od njih pri nas niso registrirana).

<b>Inhalacijski glukokortikoidi</b> beklometazon, flutikazon, budezonid, ciklezonid, mometazon
<b>Dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev <math>\beta</math></b> inhalacijski: salmeterol obliž: tolubuterol sistemski: prokaterol, klenbuterol, formoterol fumarat, tulobuterol, mabuterol
<b>Kombinacija glukokortikoida in dolgodelujočih agonistov <math>\beta</math></b> flutikazon + salmeterol budezonid + salmeterol
<b>Antagonisti levkotrienskih receptorjev</b> Zafirlukast Montelukast
<b>Inhibitorji fosfodiesteraze – antagonisti adenozijskih receptorjev</b> aminofilin, teofilin
<b>Protitelo proti IgE</b> Omalizumab
<b>Druga zdravila proti alergijam</b> natrijev kromoglikat antagonisti histaminskih receptorjev H1: ketotifen, azelastin inhibitorji sinteze tromboksana A2: ozagrel antagonisti receptorjev za tromboksan A2: seratrodist

Tabela 5. Skupine zdravil, ki se jih uporablja za olajšanje astme in priporočen način jemanja.

Kratkodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev 2 (inhalacije)
Glukokortikoidi <i>per os</i>
Teofilin <i>per os</i>
Antimuskarinska zdravila (inhalacije)

in otroke s kronično astmo (1, 33, 37–40). Pri zelo mili obliki bolezni se priporoča jemanje kratkotrajnih bronhodilatatorjev (1. korak); če pa bolniki potrebujejo več kot enkratni dnevni vpih, se mora hkrati predpisati še lokalno delujoč glukokortikoid ali antagonist levkotrienskih receptorjev (2. korak). Če to ne zadostuje, se v naslednjem (3. koraku) inhalacijskemu glukokortikoidu doda dolgodelujoči bronhodilatator (salmeterol ali formoterol), kar zmanjšuje odmerjanje lokalnih glukokortikoidov. Potrebo po glukokortikoidih lahko zmanjša tudi jemanje teofilina oz. antagonistov levkotrienskih receptorjev (npr. montelukasta);

zdravili se lahko doda bolnikom, ki imajo predpisano maksimalno dnevno dozo inhalacijskih glukokortikoidov (4. korak). V zadnjem koraku se bolnikom predpiše glukokortikoide, ki jih vnašajo *per os* in se presodi o smotrnosti zdravljenja z omalizumabom.

Razmišlja in preizkuša pa se že nova mesta za delovanje zdravil proti astmi: biološka zdravila, ki bodo preprečila delovanje IL-5 in IL-13, ultrakratko delujoče agoniste adrenergičnih receptorjev  $\beta 2$  in dolgodelujoče inhalacijske glukokortikoide ter agoniste glukokortikoidnih receptorjev z majhno molekulsko maso (41, 42).

## LITERATURA

- Barnes PJ. Chapter 254. Asthma [internet]. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012 [citirano 2012 Jun 6]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=9127709>.
- Šuškovič S. Astma. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. Tretja izdaja. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 334–43.
- Ohta K, Yamaguchi M, Akiyama K, et al. Japanese guidelines for adult asthma. *Allergol Int.* 2011; 60: 115–45.
- Shalaby KH, Martin JG. Overview of asthma: the place of the T cell. *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10: 218–25.
- Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nature Reviews Immunology.* 2008; 8: 218–30.
- Barke KE, Hough LB. Opiates, mast cells and histamine release. *Life Sci.* 1993; 53: 1391–9.
- Erjavec F, Ferjan I. The mechanism of histamine release induced by pilocarpine from different tissues: studies on rat peritoneal mast cells. *Agents Actions.* 1994; 41 Spec No: C32–3.
- Ferjan I, Čarman - Kržan M, Erjavec F. Comparison of histamine and serotonin release from rat peritoneal mast cells induced by nerve growth factor and compound 48/80. *Inflamm Res.* 1997; 46 Suppl. 1: S23–4.
- Stempelj M, Zorko M, Peternel L, et al. Histamine release, an undesired effect of thrombin inhibitors with basic character, is mediated through direct activation of G(i) proteins. *Eur J Pharmacol.* 2006; 538 (1–3): 182–7.
- Stempelj M, Ferjan I. Signaling pathway in nerve growth factor induced histamine release from rat mast cells. *Inflamm Res.* 2005; 54: 344–9.
- Barnes PJ. Chapter 36. Pulmonary Pharmacology [internet]. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* [citirano 2012 May 24]. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=16671685>.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, eds. Rang and Dale's Pharmacology. 7th Edition. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2012. p. 336–46.
- Opis bolezni in preiskav v kliniki Golnik [internet]. [citirano 2012 Jun 15]. Dosegljivo na: <http://www.klinika-golnik.si/dejavnost-bolnisnice/opis-bolezni-in-preiskav/astma.php>
- Delmotte P, Ressmeyer AR, Sanderson MJ. Mechanisms of airway smooth muscle relaxation induced by beta2-adrenergic agonists. *Front Biosci.* 2010; 15: 750–64.
- Billington CK, Penn RB. Signalling and regulation of G protein-coupled receptors in airway smooth muscle. *Respir Res.* 2003; 4(1): 2.
- Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *New Engl J Med.* 2004; 350: 1013–22.
- Woosley RL [internet]. Drugs that produce the QT interval and/or induce torsade de pointes [citirano 2012 Jun 1]. Dosegljivo na: [www.torsades.org](http://www.torsades.org)
- Haney S, Hancox RJ. Tolerance to bronchodilation during treatment with long-acting beta-agonists, a randomised controlled trial. *Respir Res.* 2005; 16: 107–13.

19. Adner M, Larsson B, Saäholm J, et al. Budesonide prevents cytokine-induced decrease of the relaxant responses to formoterol and terbutaline, but not to salmeterol, in mouse trachea. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 333 (1): 273–80.
20. Cooper PR, Panattieri RA jr. Steroids completely reverse albuterol-induced beta (2) adrenergic receptor tolerance in human small airways. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (4): 734–40.
21. Barnes PJ. Cyclic nucleotides and phosphodiesterases and airway function. *Eur Respir J.* 1995; 8 (3): 457–62.
22. Tilley SL. Methyxanthines in asthma. *Handb Exp Pharmacol.* 2011; 200: 439–56.
23. O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. *Chest.* 1997; 111 (2 Suppl): 27S–34S.
24. Bisgaard H. Pathophysiology of the cysteinyl leukotrienes and effects of leukotriene receptor antagonists in asthma. *Allergy.* 2001; 56 Suppl 66: 7–11.
25. Singh RK, Gupta S, Dastidar S, et al. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics. *Pharmacology.* 2010; 85 (6): 336–49.
26. Davidson AB, Lee TH, Scanlon PD, et al. Bronchoconstrictor effects of leukotriene E4 in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135 (2): 333–7.
27. Horwitz RJ, McGill KA, Busse WW. The role of leukotriene modifiers in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1363–71.
28. Barnes PJ. Glucocorticoids: current and future directions. *Br J Pharmacol.* 2011; 163 (1): 29–43.
29. Molnar GA, Lindschau C, Dubrovska G, et al. Glucocorticoid-related signaling effects in vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 2008; 51 (5): 1372–8.
30. McColl A, Michlewska S, Drandsield I, et al. Effects of glucocorticoids on apoptosis and clearance of apoptotic cells. *The Scientific World Journal.* 2007; 7: 1165–81.
31. Gentile DA, Skoner D. New asthma drugs: small molecules inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10 (3): 260–5.
32. Wang C, Li YJ, Zheng YQ, et al. Glucocorticoid decreases airway tone via a nongenomic pathway. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012; 183 (1): 10–4.
33. Smernice za astmo [internet] [citirano 2012 Jun 20]. Dosegljivo na: [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/11\\_sec5\\_exacerb.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/11_sec5_exacerb.pdf)
34. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2689–95.
35. Škr gat - Kristan S, Adamič K. Omalizumab pri zdravljenju astme. In: Košnik M, ed. Aktualne teme v alergologiji. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik; 2011. p. 12–4.
36. Belliveau PP. Omalizumab: A Monoclonal anti-IgE antibody. *Med Gen Med.* 2005; 7: 27.
37. Global initiative for asthma. Pocket guide for asthma management and prevention. [internet][citirano 2012 Jun 20]. Dosegljivo na: [http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Pocket\\_April20.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Pocket_April20.pdf).
38. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, et al. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo odraslega bolnika z astmo. *Zdrav Vestn.* 2002; 71: 563–9.
39. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, et al. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo odraslega bolnika z astmo. *Med Razgl.* 2002; 41 (Suppl. 3): 1–12.
40. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, et al. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo odraslega bolnika z astmo. *Isis.* 2003; 12 (5): 101–8.
41. Thomson NC, Chaudhuri R, Spears M. Emerging therapies for severe asthma. *BMC Medicine.* 2011; 9: 102.
42. Walsh GM. An update on emerging drugs for asthma. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2012; 17 (1): 37–42.

Prispelo 12. 4. 2012