

# Uloga antagonista leukotrijenskih receptora u liječenju astme

## *Role of leukotriene receptor antagonists in asthma treatment*

**ŽARKO VRBICA**

Opća bolnica Dubrovnik i Sveučilište u Dubrovniku  
20000 Dubrovnik, Dr. R. Mišetića 2

**SAŽETAK** Astma je kronična upalna bolest dišnog sustava. Temelj liječenja astme jest kontrola upale. Inhalacijski kortikosteroidi (IKS) najučinkovitiji su protuupalni lijekovi za liječenje astme, ali se njima ne može postići kontrola bolesti u svih bolesnika. Antagonisti leukotrijenskih receptora (LTRA) lijekovi su koji blokiraju djelovanje leukotrijena, važnih upalnih posrednika u astmi. Dodavanjem LTRA terapiji IKS-om postiže se bolja kontrola astme. Budući da se uzimaju kroz usta, LTRA imaju bolji učinak na upalu u malim dišnim putovima uz bolju suradljivost bolesnika. U ispitivanjima učinkovitosti u svakodnevnoj primjeni LTRA su pokazali značajno poboljšanje kontrole astme. LTRA su se pokazali posebno učinkovitim kod astme s pridruženim alergijskim rinitisom, astme s učestalim noćnim tegobama, astme izazvane naporom ili hladnoćom i astme izazvane uzimanjem acetilsalicilne kiseline. Kombinacijom danas dostupnih lijekova za liječenje astmatske upale, adekvatna kontrola bolesti može se postići u više od 80% bolesnika.

**KLJUČNE RIJEČI** astma, protuupalno liječenje, leukotrijeni, antagonisti leukotrijenskih receptora, alergijski rinitis, astma izazvana naporom, mali dišni putovi

**SUMMARY** Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways. Anti-inflammatory treatment is the cornerstone of the modern asthma therapy. Inhaled corticosteroids (ICS) are currently the most effective anti-inflammatory medications for asthma treatment but are unable to achieve asthma control in all patients. Leukotrienes are important inflammatory mediators in asthma and their effects can be blocked by leukotriene receptor antagonists (LTRA). With addition of LTRA to ICS therapy one can achieve better asthma control. As the LTRA are administered by oral route, they have much better anti-inflammatory effect in the distal parts of the lungs and small airways with better patient compliance. In the "real life" studies, addition of LTRA to standard treatment showed significant improvement in all parameters of asthma control. LTRA have showed increased efficacy in several phenotypes of asthma like: asthma with allergic rhinitis, nocturnal asthma, exercise or cold-induced asthma and aspirin-induced asthma. Proper combination of available anti-inflammatory drugs can result in adequate control in more than 80% of our patients.

**KEY WORDS** asthma, anti-inflammatory treatment, leukotrienes, leukotriene receptor antagonists, allergic rhinitis, exercise induced asthma, small airways



Astma je karakterizirana reverzibilnom bronhoopstrukcijom i povećanom hiperreaktivnošću bronha koje su uzrokovane kroničnom upalom te je liječenje upale temelj liječenja astme (1). Kronična upala izazvana je neadekvatnim (pretjeranim) odgovorom imunosnog sustava na alergene i iritance iz okoliša. U nastanku i održavanju upalne aktivnosti, kao i pogoršanjima bolesti imaju ulogu brojni posrednici upale i njihovo je blokiranje osnova liječenja upale u astmi. Kronična upala u astmi ne može se izliječiti, ali se može zadovoljavajuće suzbiti primjenom protuupalnih lijekova čime se postiže smanjenje hiperreaktivnosti bronha uz sprječavanje nastanka bronhospazma, smanjenje rizika od pogoršanja bolesti i prestanak tegoba. Kortikosteroidi su najučinkovitiji protuupalni lijekovi u liječenju astme. Njihova sustavna primjena bila je ograničena značajnim neželjenim učincima. Otkako su na tržištu postali dostupni inhalacijski kortikosteroidi (IKS), liječenje astme značajno je poboljšano, a ovi su lijekovi danas temelj protuupalnog liječenja.

Astma je heterogena bolest po kliničkoj prezentaciji i po čimbenicima rizika pogoršanja bolesti i dominantnim posrednicima upalnog procesa. Upalnu aktivnost u astmi podupiru brojni posrednici upale i samim time u astmi postoji i visoka heterogenost u odgovoru na primijenjeno liječenje. Inhalacijski kortikosteroidi učinkovito suzbijaju aktivnost velikog broja posrednika upale u astmi, ali ne svih. Kod bolesnika kod kojih je u održavanju upalnog procesa važna uloga nekog od tih preostalih posrednika upale, primjenom IKS-a ne možemo potpuno dovesti upalu pod kontrolu, što se manifestira neadekvatnom kontrolom astme i učestalom potrebom za primjenom simptomatskih lijekova (bronhodilatatora). Zato se kod primjene IKS-a opaža značajna interindividualna varijabilnost u odgovoru na liječenje te se kod nekih bolesnika primjeren učinak postiže niskim dozama, dok se kod drugih ne može postići ni trajnom primjenom visokih doza IKS-a (2). Te su spoznaje usmjerile istraživanja na druge posrednike upale u astmi koji se ne mogu regulirati primjenom IKS-a.

## Leukotrijeni

Još 1938. godine otkriveno je da u alergijskoj reakciji dolazi do oslobađanja tvari koja dovodi do sporog nastanka snažne bronhokonstrikcije nakon izlaganja alergenu i tada je uveden termin „anafilaktičke tvari koja sporo reagira“ (engl. *slow reacting substance of anaphylaxis* – SRS-A) (3). Već tada je shvaćeno značenje te tvari u nastanku bronhokonstrikcije u astmi i počeo se tražiti način kako blokirati njezin učinak. Tijekom sedamdesetih godina prošlog stoljeća *Bengt Samuelsson* sa suradnicima dokazao je da se SRS-A sastoji od mješavine nekoliko srodnih molekula koje su, zbog toga što su prvobitno izolirane iz leukocita, nazvane leukotrijenima, za što je 1982. godine dobio Nobelovu nagradu (4).

Danas znamo da se leukotrijeni sintetiziraju iz arahidonske kiseline u putu 5-lipooksigenaze i da imaju važnu ulogu u održavanju i pogoršavanju upale u astmi. Izlučuje ih veći broj upalnih stanica od kojih su najvažniji eozinofili, mastociti, bazofili, monociti i makrofagi. Njihovi su učinci u astmi brojni i posredovani su receptorima na ciljnim stanicama. Leukotrijeni su najjači bronhokonstriktori u ljudskom organizmu. Osim toga dovode do nakupljanja i aktivacije upalnih stanica u plućima, kao i do povećanja stvaranja sluzi uz povećanje propusnosti kapilara, što dovodi do edema sluznice. Ove promjene zajedno dovode do opstrukcije bronha. Primjena IKS-a ne suprimira adekvatno djelovanje leukotrijena u astmi (5).

## Antagonisti leukotrijenskih receptora (LTRA)

Postoje dva pristupa u farmakološkom blokiranju učinka leukotrijena. Prvi je inhibicija sinteze blokiranjem puta 5-lipooksigenaze, dok je drugi sprječavanje njihova vezanja za receptore na ciljnim stanicama. Lijekovi iz druge navedene skupine spadaju u skupinu antagonista leukotrijenskih receptora (engl. *leukotriene receptor antagonists* – LTRA).

LTRA-lijekovi oralno su djelatne tvari koje se s visokim afinitetom i selektivnošću vežu na leukotrijenske receptore i na taj način inhibiraju upalne učinke izazvane leukotrijenima. Bronhodilatacijski učinak nastupa nekoliko sati nakon primjene i ne sprječava dodatnu bronhodilataciju beta-adrenergičkim agonistima. Primjena LTRA inhibira obje faze (ranu i kasnu) bronhokonstrikcije izazvane udisanjem alergena uz znatno smanjenje broja eozinofila u dišnim putovima (6). Ostali protuupalni učinci nastupaju kasnije, a očituju se u smanjenju nakupljanja upalnih stanica, edema sluznice i lučenja sluzi. To dovodi do poboljšanja u parametrima plućne funkcije i u kontroli astme (smanjenje potrebe za primjenom beta-adrenergičkih agonista i smanjenje dnevnih i noćnih tegoba). Taj je učinak aditivan na klinički učinak postignut primjenom IKS-a. Eozinofilna se upala, zbog metaloproteinaza koje luče eozinofili, smatra glavnim uzrokom remodeliranja u astmi. Remodeliranje dovodi do trajnih strukturnih promjena dišnih putova koje nisu reverzibilne i ne mogu se popraviti primjenjenim liječenjem. Kako su eozinofili jedan od najvažnijih

izvora leukotrijena, a primjena LTRA dovodi do smanjenja broja eozinofila u dišnim putovima, LTRA mogu svojim djelovanjem prekinuti „začarani put“ astmatske upale u kojemu nakupljanje upalnih stanica dovodi do pojačanog stvaranja posrednika upale, što opet dovodi do pojačanog nakupljanja upalnih stanica. Navedene promjene mogle bi se spriječiti primjenom LTRA, na što upućuju i prvi rezultati istraživanja na životinjskome modelu (7).

Pojava prvih novih protuupalnih lijekova nakon IKS-a dovela je i do važnih promjena u smjernicama za liječenje astme (1). Zbog aditivnog djelovanja na protuupalni učinak IKS-a LTRA se preporučuje primijeniti kada se astma ne može adekvatno kontrolirati primjenom srednjih doza IKS-a. Na taj se način može postići poboljšanje kontrole bolesti, smanjenje potrebe za primjenom simptomatske terapije i smanjenje rizika od nastanka astmatskih napadaja koji se moraju zbrinjavati hitnom intervencijom.

U početku su se LTRA smatrali lijekovima izbora za bolesnike s blagim oblicima bolesti. To se zasnivalo na rezultatima ispitivanja u kojima su IKS bili statistički učinkovitiji od LTRA s većim postotkom odgovora na terapiju. Analizom tih rezultata poslije je dokazano da je to istina kada se promatra populacija astmatičara u cjelini, ali kada se analiziraju pojedini bolesnici, vidi se da se radi o širokom rasponu odgovora na liječenje pa tako neki bolesnici bolje reagiraju na primjenu IKS-a, neki na primjenu LTRA, a kod većine se nalazi određeni stupanj preklapanja obaju odgovora. Zato se, prema danas aktualnim smjernicama, LTRA kao terapijska opcija preporučuju u svim stupnjevima (koracima) liječenja astme jer pokazuju aditivni učinak i kada se dodaju na već postojeću kombiniranu terapiju s visokim dozama IKS-a. Kako stupanj odgovora na pojedini oblik protuupalnog liječenja ovisi o posrednicima astmatske upale koji su aktivni kod pojedinog bolesnika, poznavanje tipa upale moglo bi nam pomoći u ciljanom odabiru lijeka ili kombinacije lijekova koji bi bili najprimjereniji pojedinom bolesniku (8).

## Genski polimorfizam i fenotipovi astme

S genske strane, astma je kompleksna bolest koja uključuje interakciju brojnih gena, i međusobnu (između dva ili više gena) i s čimbenicima iz okoliša. Sve više istraživanja otkriva povezanost učinka pojedinih lijekova s genskim polimorfizmom oboljelih od astme. Za sada su definirane povezanosti učinka LTRA s promjenama na genu za ALOX5, kao i povezanost učinka IKS-a s polimorfizmom gena za FCER2 i GLCC1, ali postoji još velik broj gena čiji je polimorfizam u pojedinim istraživanjima povezan s učinkovitosti pojedinih terapijskih pristupa ili pojavom neželjenih učinaka liječenja. Ciljano liječenje ne može postići odgovor kod svih bolesnika i zato je nužno definirati skupinu koja će imati koristi od takvog liječenja (responderi). Kako još nisu jednoznačno definirane odrednice koje bi upućivale na izbor pojedinih lijekova prema genskim polimorfizmima, trenutačno se preporučuje grupiranje bolesnika prema fenotipu.

Takav pristup omogućuje povećanje učinka liječenja, olakšavanje izbora inicijalne terapije i smanjenje rizika od nastanka nuspojava. Za sada postoji nekoliko definiranih fenotipova astme, a LTRA su se pokazali posebno učinkovitim kod astme s pridruženim alergijskim rinitisom, astme s učestalim noćnim tegobama, astme uzrokovane hladnoćom i naporom te astme izazvane uzimanjem acetilsalicilne kiseline.

**Astma s pridruženim alergijskim rinitisom:** Upala u alergijskom rinitisu dijeli mnoge patofiziološke karakteristike s astmatskom upalom i stoga se ove dvije bolesti često nalaze istodobno kod jednog bolesnika. Procjenjuje se da 30 - 40% oboljelih od alergijskog rinitisa ima astmu, dok preko 75% astmatičara ima i alergijski rinitis. U obje bolesti važna je uloga leukotrijena u nastanku upalnog procesa (9). Neliječeni alergijski rinitis dovodi do slabije kontrole astme, dok se adekvatnim liječenjem alergijskog rinitisa poboljšava kontrola bolesti, smanjuje potreba za hitnim intervencijama i uporaba simptomatske terapije. LTRA su učinkoviti u liječenju upale u obje bolesti i time dovode do poboljšane kontrole astme kod oboljelih s pridruženim alergijskim rinitisom (10).

**Astma s učestalim noćnim tegobama:** Kod bolesnika s noćnim simptomima dokazana je izražena prisutnost eozinofilne upale u distalnim dijelovima pluća (11). Mali dišni putovi su svi dišni putovi čiji je promjer <2 mm. Njihovo je značenje u astmi neosporno jer je pojačana upala uz sluzne čepove i zadebljanje glatke muskulature i sluznice malih dišnih putova čest nalaz kod bolesnika umrlih u astmatskom statusu. Funkcija malih dišnih putova ne može se analizirati standardnim mjerenjem plućne funkcije, ali su mnogi simptomi astme povezani s upalom u malim dišnim putovima. Unatoč modernim pripravcima IKS-a koji zbog sve manjih čestica prodiru dublje u dišne putove, veći dio malih dišnih putova još je izvan dosega inhalacijske terapije. Mogućnošću oralne primjene montelukasta riješen je problem dolaska antagonista leukotrijenskih receptora do perifernih dijelova pluća, a visoka koncentracija leukotrijenskih receptora u malim dišnim putovima omogućuje njegovo protuupalno djelovanje. Taj se učinak klinički očituje smanjenjem simptoma astme uz minimalne promjene u standardnom nalazu plućne funkcije. Zarobljavanje zraka u plućima posljedica je opstrukcije u malim dišnim putovima koja dovodi do neodgovarajuće ventilacije pojedinih dijelova pluća, što se vidi na kompjutorskoj tomografiji visoke rezolucije (HRCT) i najbolji je dokaz postojanja upale i opstrukcije maloga dišnog puta. U kliničkim ispitivanjima na taj je način dokazano značajno smanjenje zarobljavanja zraka u plućima nakon primjene montelukasta (12).

**Astma izazvana naporom (engl. *exercise induced asthma* - EIA)** označava bronhospazam praćen kašljem, piskanjem u prsima uz osjećaj nelagode i zaduhe koji se javljaju nakon napora. Često je povezana s alergijskim rinitisom i astmom, ali se može javiti i kod osoba kod kojih se ne nalaze drugi parame-

tri astme dok se ne izlože naporu. Kod djece ova pojava često ne bude na vrijeme prepoznata jer se oboljeli spontano uestežu od izlaganja naporima koji mogu izazvati tegobe, što dovodi do tjelesne neaktivnosti i posljedica povezanih s takvim načinom života. Dokazana je povišena razina leukotrijena u plućima oboljelih nakon izlaganja naporu (13). Dodavanjem LTRA u terapijsku shemu može se postići značajno smanjenje rizika od nastanka EIA. Preventivni učinak LTRA na nastanak bronhospazma izazvanog naporom traje do 24 sata nakon uzimanja lijeka, a u ovoj se indikaciji LTRA mogu primjenjivati jedanput na dan, neovisno o očekivanom terminu napora, uz bolji klinički učinak od onog koji se postiže primjenom beta-adrenergičkih agonista prije očekivanog napora (14).

**Astma izazvana uzimanjem acetilsalicilne kiseline (engl. *aspirin induced asthma* – AIA)** česta je pojava koja se nalazi kod oko 20% odraslih astmatičara. Za razliku od kortikosteroida koji blokiraju oslobađanje arahidonske kiseline iz fosfolipida, nesteroidni antireumatici inhibiraju metabolizam arahidonske kiseline putem ciklooksigenaze ostavljajući višak supstrata za metabolički put lipooksigenaze, što rezultira povećanom sintezom leukotrijena. Taj je mehanizam najvjerojatnije odgovoran za nastanak „astme izazvane uzimanjem acetilsalicilne kiseline“ (4, 15). Na osnovi toga moglo se očekivati da bi LTRA mogli biti učinkoviti u sprječavanju nastanka AIA, što je i dokazano u kliničkim ispitivanjima gdje se nakon 12 tjedana primjene LTRA postiglo smanjenje osjetljivosti na primjenu acetilsalicilne kiseline kod 70% ispitanika (16). Valja napomenuti da se unatoč tom nalazu ne preporučuje davati nesteroidne antireumatike bolesnicima s dokazanom reakcijom na njih, niti kada su na terapiji s LTRA.

### Ispitivanja učinkovitosti u svakodnevnoj praksi („*Real life*“ istraživanja)

IKS su revolucionirali moderno liječenje astme jer se izbjegla sustavna primjena kortikosteroida uz njihove neželjene učinke. Ta sigurnost primjene ima i svoju cijenu. Topikalna primjena putem inhalacije zahtijeva dobru edukaciju bolesnika o načinu uzimanja lijeka, koordinaciju između potiska i udaha i adekvatan duboki udah. Prve generacije IKS-a imale su i značajno ograničenje dosega zbog veličine čestica. Moderni IKS manjeg su promjera čestica, što omogućuje dublje prodiranje i bolju kontrolu upale u malim dišnim putovima, ali je i dalje velik dio malih dišnih putova izvan dosega, osobito ako se ne uspije osigurati dovoljna vještina pri uzimanju lijeka. Na koncu, nijedan lijek, ma koliko učinkovit bio, neće moći uspješno liječiti bolest ako se neredovito primjenjuje. Suradljivost s kroničnom terapijom bitan je čimbenik uspješnosti liječenja. Ona ovisi o više elemenata od kojih su najvažniji oblik i način uzimanja lijeka i učestalost uzimanja. Suradljivost je to bolja što se lijek mora rjeđe uzimati, a suradljivost s oralnom terapijom bolja je od one s inhalacijskom (17).

U kliničkim ispitivanjima bolesnici se biraju prema strogim kriterijima uz rigorozne mjere kontrole redovitosti i načina uzimanja terapije. Na taj način dobijemo podatke o učinkovitosti lijeka kada se primjenjuje u izabranoj populaciji u idealnim uvjetima primjene. Ovi rezultati ne uzimaju u obzir gore navedene probleme i iz njih se ne mogu sa sigurnošću predvidjeti rezultati primjene lijeka u svakodnevnoj praksi. Zato se sve češće, nakon uvođenja lijeka u uporabu na osnovi rezultata kontroliranih ispitivanja, provode i ispitivanja učinkovitosti u svakodnevnoj praksi, na neselektiviranoj populaciji bolesnika uz standardnu edukaciju i kontrolu. U takvim uvjetima dodavanje LTRA u dotadašnju terapiju bolesnicima koji nisu bili zadovoljavajuće kontrolirani čak i ako su bili na kombiniranoj terapiji IKS-om i agonistima beta-adrenergičkih receptora dugog djelovanja (LABA) dovelo je do značajnog poboljšanja kontrole astme, kao i poboljšanja plućne funkcije i kvalitete života bolesnika uz dobar sigurnosni profil (18).

## LITERATURA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Dostupno na: <http://www.ginasthma.org>. Datum pristupa: 23. 5. 2013.
2. ZHANG J, YU C, HOLTGATE ST, REISS TF. Variability and lack of predictive ability of asthma end-points in clinical trials. *Eur Respir J* 2002;20:1102-9.
3. SINGH RK, GUPTA S, DASTIDAR S i sur. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics. *Pharmacology* 2010;85:336-49.
4. SAMUELSSON B. From studies of biochemical mechanisms to novel biological mediators: prostaglandin endoperoxides, thromboxanes and leukotrienes. Nobel Lecture, December 8, 1982. Dostupno na: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1982/samuelsson-lecture.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1982/samuelsson-lecture.pdf). Datum pristupa: 23. 5. 2013.
5. LAVIOLETTE M, MALMSTROM K, LU S i sur. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1862-8.
6. BUSSE W, KRAFT M. Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation: strategic target for therapy. *Chest* 2005;127:1312-26.
7. KIWAMOTO T, ISHII Y, MORISHIMA Y i sur. Blockade of cysteinyl leukotriene-1 receptors suppresses airway remodelling in mice overexpressing GATA-3. *Clin Exp Allergy* 2011;41:116-28.
8. PORTELLI M, SAYERS I. Genetic Basis for Personalized Medicine in Asthma. *Expert Rev Resp Med* 2012;6:223-36.

## ZAKLJUČAK

LTRA su donijeli novu kvalitetu u liječenje kronične upale u astmi. Pravilnim izborom bolesnika i primjenom LTRA može se postići važno poboljšanje kontrole bolesti uz smanjenje potrebe za primjenom simptomatskih lijekova, rizika od pogoršanja i potrebe za sustavnom primjenom kortikosteroida. Istraživanja usmjerena na precizno razlikovanje pojedinih patofizioloških oblika astme u tijeku su uz obvezu farmakogenetske analize u svim novijim ispitivanjima lijekova za liječenje astme. Do kompletiranja tih rezultata kao pomoć u odabiru načina liječenja preporučuje se obratiti pozornost na različite fenotipove astme. Pravilnom kombinacijom danas dostupnih lijekova za liječenje astme kontrola bolesti se može postići u više od 80% bolesnika (18).

9. BUSSE WW. The role of leukotrienes in asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1996;26:868-79.
10. BRAIDO F, RICCIO AM, ROGKAKOU A i sur. Montelukast effects on inflammation in allergic rhinitis: a double blind placebo controlled pilot study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:48-53.
11. HAMID Q, TULIC MK. New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma. *Ann Thorac Med* 2007;2:28-33.
12. ZEIDLER MR, KLEERUP EC, GOLDIN JG i sur. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J* 2006;27:307-15.
13. ANDERSON SD, KIPPELEN P. Stimulus and mechanisms of exercise-induced bronchoconstriction. *Breathe* 2010;7:25-33.
14. KANSRA S, MAZZEI A, BHATT J. Safety, Efficacy, and Patient Acceptability of Montelukast in Exercise-Induced Asthma. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics* 2012;4:231-9.
15. MORWOOD K, GILLIS D, SMITH W i sur. Aspirin-sensitive asthma. *Intern Med J* 2005;35:240-6.
16. PARK JS, JANG AS, PARK SW i sur. Protection of leukotriene receptor antagonist against aspirin-induced bronchospasm in asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:48-54.
17. PRICE D, MUSGRAVE SD, SHEPSTONE L i sur. Leukotriene Antagonists as First-Line or Add-on Asthma-Controller Therapy. *N Engl J Med* 2011;364:1695-707.
18. VIRCHOW JC, MEHTA A, LJUNGBLAD L i sur (MONICA study group). Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: The MONTelukast In Chronic Asthma (MONICA) study. *Respir Med* 2010;104:644-51.



### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Mr. sc. Žarko Vrbica, dr. med.  
Opća bolnica Dubrovnik i Sveučilište u Dubrovniku  
20000 Dubrovnik, Dr. R. Mišetića 2  
e-mail: zvrbica@yahoo.com

### PRIMLJENO/RECEIVED:

28. 2. 2013.  
February 28, 2013

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

18. 4. 2013.  
April 18, 2013

