

Jedinstveni dišni putovi – terapijske implikacije

One-Airway Concept – Therapeutic Implications

NEVEN TUDORIĆ

KB Dubrava

Pulmološki odjel Interne klinike KB Dubrava, Zagreb

10000 Zagreb, Avenija Gojka Šuška 6

SAŽETAK Koncept alergijskog sindroma jedinstvenih dišnih putova temelji se na čvrstoj epidemiološkoj povezanosti, sličnim genskim i okolišnim čimbenicima rizika te činjenici da je alergijski rinitis izravni čimbenik rizika od nastanka astme. Imunopatologija astme i rinitisa, glavnih sastavnica ovog sindroma, vrlo je slična, a postoje i brojni histopatološki dokazi sličnosti kroničnog rinitisa i sinuitisa te ovih entiteta i astme. Ova saznanja i dosadašnje kliničko iskustvo nalažu potrebu dijagnostičkih postupaka za dokaz bolesti gornjih i donjih dišnih putova bez obzira na to da li bolesnik afirmira simptome rinitisa ili astme. U skladu s time u većine bolesnika maksimalni terapijski učinak postići će se tek liječenjem bolesti na obje razine dišnog sustava. Suvremeno liječenje temelji se na primjeni učinkovite protuupalne terapije na obje razine, poglavito intranazalnih i inhalacijskih kortikosteroida te antileukotrijena. U dobro definiranim podskupinama bolesnika specifična imunoterapija (SIT) te primjena anti-IgE-protutijela mogu biti optimalna terapijska mjera. Poznavanje kompleksne patofiziološke povezanosti gornjih i donjih dišnih putova pruža prostor za razvoj novih lijekova čiji bi se učinak temeljio na modificiranju interakcije ciljnih organa, sluznice nosa i dišnih putova i koštane srži.

KLJUČNE RIJEČI: alergijski rinitis, astma, patofiziologija, liječenje

SUMMARY The one-airway concept is based on strong epidemiological links, similar genetic and environmental risk factors and the fact that allergic rhinitis is a direct risk factor for asthma development. The immunopathology of asthma and rhinitis, the main components of this syndrome, is very similar and there are also numerous histopathological proofs of similarity between chronic rhinitis and sinusitis, and these entities and asthma. This knowledge and the clinical experience to date require the use of diagnostic procedures to confirm upper and lower respiratory diseases regardless of rhinitis or asthma symptoms. Consequently, maximum therapeutic effects in the majority of patients will be achieved only if both respiratory levels are treated. Modern treatment is based on efficient anti-inflammatory therapy on both levels, in particular with intranasal and inhalation corticosteroids and antileukotrienes. In well defined patient subgroups, specific immunotherapy (SIT) and use of anti-IgE antibodies may prove to be an optimal therapy. The knowledge of complex pathophysiological connections between upper and lower airways provides a platform for development of new medicinal products whose effects would be based on modifying interactions between target organs, nasal mucosa and airways and bone marrow.

KEY WORDS: allergic rhinitis, asthma, pathophysiology, treatment



Danas je općenito prihvaćena postavka da su alergijski rinitis i astma sastavnice alergijskog sindroma “jedinstvenih dišnih putova” (1, 2). U prilog ovom konceptu govore brojni radovi. Utvrđena je snažna epidemiološka povezanost rinitisa i astme (3). Nadalje, rinitis i astma imaju brojne zajedničke genske i okolišne čimbenike rizika, a rinitis je izravni čimbenik rizika od nastanka astme, i to bez obzira na atopiju (4). Imunopatologija astme i rinitisa gotovo je identična, a postoje i brojni histopatološki dokazi sličnosti kroničnog rinitisa i sinuitisa te ovih entiteta i astme (5-7). Valja napomenuti da noviji podaci ističu značajno veću kompleksnost ovog koncepta napominjući utjecaj nealergijskog i profesionalnog rinitisa, kroničnog rinosinuitisa s nosnom polipozom ili bez nje, preosjetljivosti na acetylsalicilnu kiselinu te opstruktivne noćne apneje na razinu simptoma astme (8).

Koncept jedinstvenih dišnih putova ima izravne dijagnostičke i terapijske implikacije. Dijagnostičke implikacije očituju se u potrebi planiranja i provođenja dijagnostičkih postupaka za dokaz bolesti na obje razine bez obzira na to da li se bolesnik javio liječniku zbog simptoma rinitisa ili astme (2). Terapijske implikacije podrazumijevaju potrebu maksimalno učinkovitog liječenja bolesti na obje razine. Poseban su izazov terapijske mjere i postupci istodobno učinkoviti na obje razine dišnog sustava (2, 8). Ovaj članak bavi se upravo terapijskim implikacijama koncepta “jedinstvenih dišnih putova” u bolesnika s alergijskim rinitisom i astmom.

Patofiziološke postavke

Starija medicinska literatura navodi različite potencijalne mehanizme veze gornjih i donjih dišnih putova (1). Na temelju tih pretpostavki u bolesnika s aktivnim alergijskim rinitisom (AR)

simptomi astme mogli bi se javiti zbog propagacije upalne reakcije iz nosne sluznice slijevanjem upalnog sekreta u donje dišne putove, aktivacije nazobronhalnoga neuralnog refleksa ili izostanka kondicioniranja udahnutog zraka i posljedične veće izloženosti donjih dišnih putova aeroalergenima. Rezultati ispitivanja provedenih posljednjih godina minoriziraju značenje navedenih mehanizama u patofiziologiji alergijskog sindroma dišnih putova ističući istodobno značenje upalnih zbivanja u sluznici ciljnih organa te osobito važnu regulacijsku ulogu koštane srži. Moguće veze gornjih i donjih dišnih putova sažete su u tablici 1.

Sudjelovanje koštane srži može objasniti sustavnu prirodu alergijskih manifestacija, tj. pojavu simptoma na obje razine dišnog sustava (9). Utvrđeno je da inicijalni kontakt s alergenom, obično u sluznici nosa, može potaknuti stvaranje progenitora specifičnih upalnih stanica (eozinofila/bazofila, Eo/B) u koštanoj srži. To rezultira ranom inicijacijom diferencijacije Eo/B koji zajedno sa svojim progenitorom napuštaju koštanu srž te naseljavaju sluznicu dišnih putova na obje razine. To znači da se primitivne hematopoetske progenitorske (matične) stanice mogu diferencirati lokalno, izvan okruženja koštane srži, a pod utjecajem lokalno stvorenih čimbenika rasta (in situ hematopoeza) (9, 10). U skladu s time u perifernoj krvi asimptomatskih alergičnih osoba može se dokazati povišena razina Eo/B-progenitora. Nakon kontakta s alergenom njihova se razina postepeno snižava, što upućuje na njihov prijelaz iz cirkulacije u ciljna tkiva. Čini se da su ova zbivanja regulirana razinom lokalno stvorenog IL-5 (11). On potiče lokalnu diferencijaciju eozinofila, a vjerojatno u znatnoj mjeri regulira, uz eotaksin, i mobilizaciju progenitora iz koštane srži. Blokada IL-5 može znatno usporiti lokalnu diferencijaciju eozinofila. Ipak i u odsutnosti IL-5 moguća je diferencijacija većeg broja upalnih stanica, što upućuje na ulogu drugih citokina (IL-3, GM-CSF) (slika 1). Ako se ova saznanja pokušaju prenijeti u kliničku praksu, može se pretpostaviti da lokalna alergijska reakcija u sluznici nosa, tj. na mjestu prvog kontakta s alergenom, rezultira sintezom citokina i kemokina koji mogu potaknuti diferencijaciju Eo/B u koštanoj srži te mobilizaciju ovih stanica i njihovih progenitora u sluznicu bronha, što će, s određenom latencijom, rezultirati simptomima astme. Navedeni slijed zbivanja čest je u bolesnika sa sezonskim alergijskim manifestacijama dišnog sustava. U tih bolesnika simptomi alergijskog rinitisa obično prethode pojavi simptoma astme 10-14 dana.

Klinički dokazi koncepta jedinstvenih dišnih putova

Kliničko iskustvo upućuje na činjenicu da astma ima teži klinički tijek u bolesnika s aktivnim i neliječenim AR-om. Ovo je iskustvo u skladu s rezultatima više retrospektivnih studija. Tako je retrospektivnim praćenjem kohorte odraslih bolesnika s astmom (27303 bolesnika) tijekom 12 mjeseci utvrđena značajno veća stopa hospitalizacija zbog astme u bolesnika

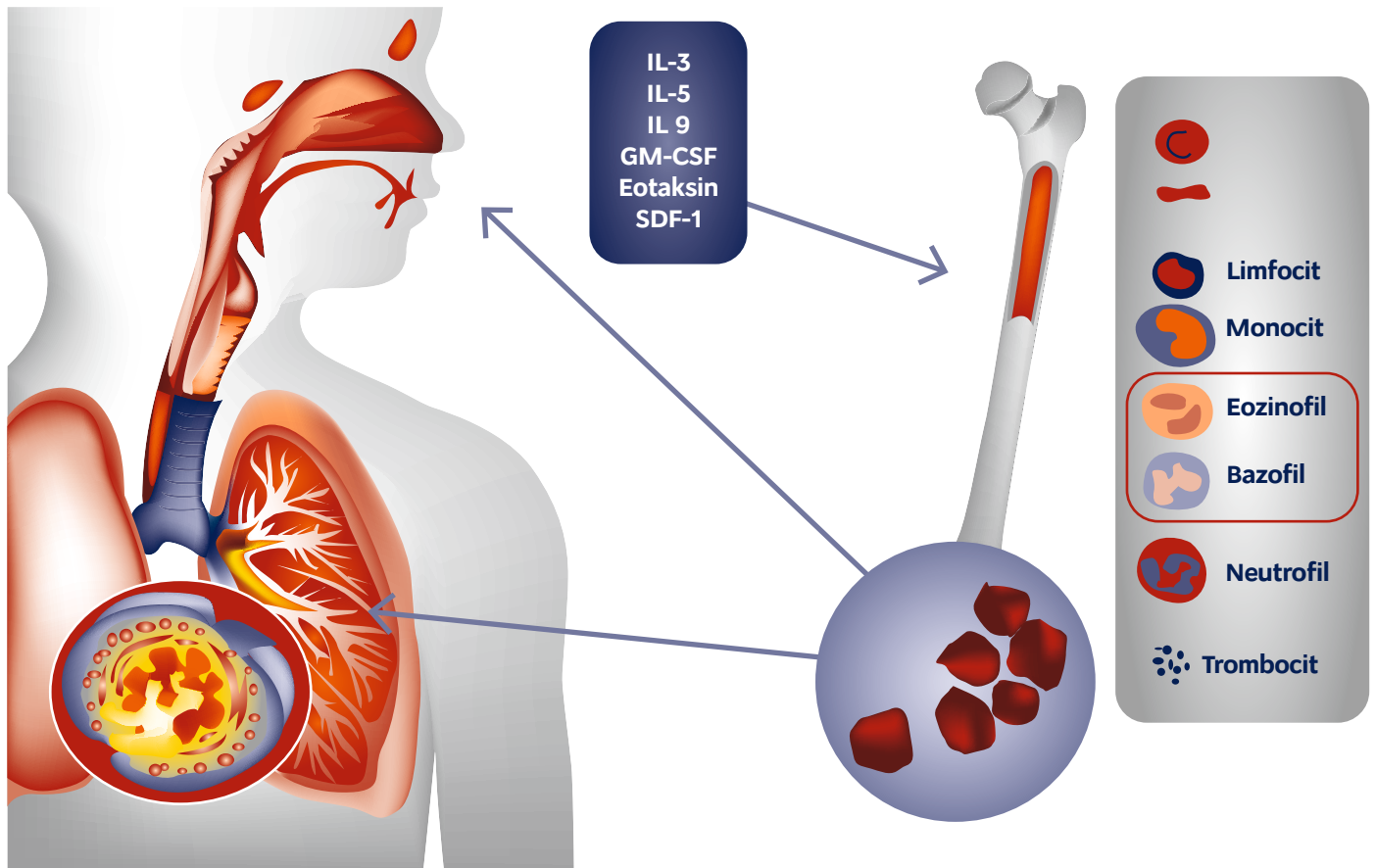
TABLICA 1. MOGUĆI MEHANIZMI VEZE GORNJIH I DONJIH DIŠNIH PUTOVA

RESPIRATORNI	<p>Gubitak zaštitne uloge nosa (kondicioniranje zraka)</p> <p>Neuralno-vaskularna interakcija gornjih i donjih dišnih putova</p> <p>Aspiracija nazalnog sekreta (postnazalno slijevanje)</p> <p>Aspiracija upalnih medijatora</p> <p>Aspiracija NO</p> <p>Poremećaj načina disanja</p> <p>Strukturne promjene s utjecajem na intenzitet upale</p>
SUSTAVNI	<p>Aktivacija stvaranja upalnih stanica u koštanoj srži</p> <p>Aktivacija eozinofila, bazofila, mastocita i limfocita nakon kontakta s alergenom</p> <p>Lokalno oslobađanje medijatora sa sustavnim učincima</p> <p>Aktivacija stromalnih ili hematopoetskih efektorskih stanica</p>

koji su uz astmu imali i AR u odnosu na one bez AR-a (12). U skladu s time u istom je ispitivanju utvrđeno da je bolesnicima s astmom i AR-om propisano značajno više simpatomimetika kratkog djelovanja nego bolesnicima s astmom bez AR-a (12). Slični rezultati utvrđeni su i u grupi od 1490 odraslih bolesnika s astmom: učestalost napadaja astme i posjeta hitnoj službi bila je dvostruko veća u bolesnika s astmom i pridruženim AR-om (13). Slične zaključke publicirali su Adams i sur. (14). Oni su analizirali podatke 13844 bolesnika s astmom od kojih je tijekom trogodišnjeg perioda 1031 bio primljen u bolnicu zbog akutizacije bolesti. Autori su utvrdili da je rizik od hospitalizacije bio značajno manji u bolesnika s astmom koji su primali intranazalne kortikosteroide. De Groot i sur. utvrdili su značajno lošiji stupanj kontrole astme u djece s aktivnim AR-om, neovisno o razini izdahnutog NO (FeNO) ili serumskoj razini IgE. Ova je povezanost nestala nakon primjene intranazalnih kortikosteroida (15).

U skladu s rezultatima navedenih retrospektivnih studija i nekoliko je prospektivnih ispitivanja pokazalo stanovito poboljšanje simptoma astme u bolesnika koji su učinkovito liječili AR. Radi se u pravilu o nešto starijim ispitivanjima na

SLIKA 1. PATOFIZIOLOŠKA PODLOGA ALERGIJSKOG SINDROMA DIŠNIH PUTOVA: MEDIJATORI INICIJALNE ALERGIJSKE REAKCIJE U NOSU (PLAVI OKVIR) POTIČU STVARANJE PROGENITORA EOZINOFILA I BAZOFILA U KOŠTANOJ SRŽI. TO REZULTIRA RANOM INICIJACIJOM DIFERENCIJACIJE OVIH STANICA (CRVENI OKVIR) KOJE, ZAJEDNO SA SVOJIM PROGENITOROM NAPUŠTAJU KOŠTANU SRŽ I NASELJAVAJU SLUZNICU DIŠNIH PUTOVA. HEMATOPOETSKE PROGENITORSKE (MATIČNE) STANICE NASTAVLJAJU SE DIFERENCIJIRATI U SLUZNICI DIŠNIH PUTOVA IZVAN OKRUŽENJA KOŠTANE SRŽI (IN SITU HEMATOPOEZA). ZA DETALJE VIDI TEKST I REF. 11-13.



manjem broju bolesnika u kojima je dokazano da primjena intranazalnih kortikosteroida može, uz rinitičke, ublažiti i simptome astme te spriječiti sezonsko pogoršanje bronhalne hiperreaktivnosti (16, 17). Na temelju ovih i sličnih ispitivanja etablirala se kliničarima privlačna postavka da liječenje AR-a u bolesnika s rinitisom i astmom, osobito primjenom intranazalnih kortikosteroida, može spriječiti ili ublažiti nastanak bronhalne hiperreaktivnosti i simptome astme. Pretpostavka se čini logičnom imajući na umu prije komentirane patofiziološke mehanizme: uspješno protuupalno liječenje AR-a trebalo bi smanjiti lokalnu sintezu upalnih medijatora te na taj način zaustaviti ili barem ublažiti njihove sustavne učinke, tj. kliničke manifestacije donjih dišnih putova (18).

Terapijske implikacije

Ipak, koliko god se rečena pretpostavka činila logičnom i opravdanom, brojne manje studije planirane s ciljem njezine provjere imale su negativan rezultat. Metaanaliza Cochraneove baze podataka iz 2003. godine zaključuje da je, unatoč nekim pozitivnim signalima, izostao dokaz da primjena intranazalnih kortikosteroida poboljšava tijek astme te zaključuje da

je kombinacija intranazalnih i inhalacijskih kortikosteroida optimalan terapijski odabir u bolesnika sa simptomima AR-a i astme (19). S obzirom na to da je rečenom metaanalizom obrađeno 14 manjih ispitivanja (ukupno 477 bolesnika) od kojih su neka imala značajne metodološke manjkavosti, uskoro su organizirana dva velika prospektivna klinička pokusa s istim primarnim ciljem (20, 21).

Radi se o kliničkim ispitivanjima na velikom broju bolesnika s rinitisom i astmom koja su provedena u dvostruko slijepim uvjetima kontroliranim placebom zbog čega zaslužuju detaljniju analizu. U prvom od ova dva ispitivanja Dahl i sur. (20) željeli su procijeniti ima li primjena intranazalnih kortikosteroida protektivni učinak na razvitak simptoma astme. 262 ispitanika sa sezonskim rinitisom i astmom podijeljena su u 4 skupine, a liječenje je počelo prije početka očekivanih sezonskih tegoba (intranazalni+inhalacijski flutikazon, placebo+inhalacijski flutikazon, intranazalni flutikazon+placebo, placebo+placebo). Autori su utvrdili da intranazalni flutikazon u bolesnika koji su inhalirali placebo u donje dišne putove nije imao protektivni učinak na simptome astme, plućnu funkciju i bronhalnu reaktivnost te da je za učinkovitu kontrolu simp-

toma gornjih i donjih dišnih putova potrebna kombinirana primjena intranazalnih i inhalacijskih kortikosteroida.

U drugom ispitivanju Nathan i sur. (21) testirali su istu hipotezu, ali s pomoću bitno drukčijeg protokola: 863 ispitanika sa sezonskim rinitisom i trajnom astmom liječena su kombinacijom flutikazona i salmeterola tijekom 4 tj., uz dodatak intranazalnog flutikazona ili montelukasta ili placebo. Glede nazalnih simptoma (curenje i začepjenost nosa, kihanje i svrbež) primjena intranazalnog flutikazona i kombinacije flutikazon/salmeterol (F+S) bila je bolja od montelukasta i F+S te placebo i F+S. U svih bolesnika utvrđeno je poboljšanje simptoma astme, jutarnjeg PEF-a (engl. peak expiratory flow) i potrebe za salbutamolom. Stupanj poboljšanja ovih pokazatelja nije se razlikovao u tri ispitivane grupe te je očito bio posljedica primjene kombinacije flutikazona i salmeterola, dok intranazalni flutikazon, montelukast i placebo nisu imali učinka na spomenute pokazatelje kontrole astme (21).

Iako su rezultati ovih ispitivanja očito u skladu s rezultatima prije spomenute metaanalize (19), autori smatraju da nisu nužno u kontradikciji s konceptom jedinstvenih dišnih putova. Može se zaključiti da postojeći lijekovi za AR, odnosno lijekovi primijenjeni na jednoj razini dišnog sustava, ne mogu učinkovito utjecati na patofiziološku podlogu alergijskog sindroma, što implicira primjenu maksimalno učinkovitih lijekova na obje razine.

Price je nedavno problematizirao ove zaključke smatrajući da je metodološki neispravno u ispitivanjima ove vrste aplicirati lijek samo na jednoj razini dišnog sustava (22). Autor sugerira, radi provjere koncepta jedinstvenih dišnih putova, analizirati primjenu lijekova s učinkom na obje razine: antileukotrijena, specifične imunoterapije i anti-IgE-protutijela. Autor smatra da bi idealan studijski plan trebao usporediti učinke lijeka za astmu i kombinacije lijekova za AR i astmu u bolesnika koji imaju samo astmu, odnosno astmu i AR te navodi studiju COMPACT kao jedini klinički pokus koji zadovoljava predložene postavke (23, 24). U tom je ispitivanju sudjelovalo 889 ispitanika u kojih astma nije bila zadovoljavajuće kontrolirana primjenom IKS-a (inhalacijskih kortikosteroida). Uspoređeno je udvostručenje doze IKS-a u odnosu na montelukast kao dodatni lijek. Oba primijenjena postupka bila su podjednako

učinkovita. Međutim u podgrupi ispitanika koji su imali astmu i AR (400 bolesnika) dodatak montelukasta imao je povoljniji učinak na jutarnji vršni protok nego udvostručenje doze budezonida (24). Iako se radi o naknadnoj analizi te diskretnom poboljšanju samo jednog parametra plućne funkcije, navedeni rezultati potvrđuju potrebu holističkog pristupa, tj. potrage za lijekom ili terapijskim postupkom koji ima povoljan terapijski učinak na obje razine dišnog sustava. Antileukotrijeni su korisna i često propisivana dodatna terapija u ovoj indikaciji, no kao monoterapija nisu optimalan odabir za navedenu ulogu. Naime, na razini gornjih dišnih putova inferiorni su u odnosu prema intranazalnim kortikosteroidima (25, 26), a na razini donjih dišnih putova u odnosu prema inhalacijskim kortikosteroidima (27-29). Puno se više može očekivati od specifične imunoterapije (SIT) i primjene anti-IgE-protutijela kao pojedinačnih terapijskih mjera koje u osoba s alergijskim sindromom dišnih putova sinkrono ublažavaju alergijske manifestacije na obje razine (30, 31). O ovim terapijskim mjerama detaljnije se govori u drugim poglavljima ovog časopisa.

Konačno, valja spomenuti da novija ispitivanja pokazuju da suvremeni neselektivni antihistaminici, primijenjeni u terapiji alergijskog rinitisa, mogu umjereno sniziti razinu IL-5 u sustavnoj cirkulaciji, što bi moglo imati povoljan učinak na sustavne alergijske manifestacije, uključujući astmu (32, 33).

ZAKLJUČAK

Može se zaključiti da suvremena ispitivanja potvrđuju priličnu pretpostavku da alergijski rinitis i astmu treba poimati kao alergijski sindrom jedinstvenih dišnih putova. Eventualne buduće terapijske mjere mogle bi se temeljiti na modificiranju interakcije ciljnih organa, sluznice nosa i dišnih putova i koštane srži. Do tada, optimalni terapijski odabir znači primjenu maksimalno učinkovitih lijekova u gornjim i donjim dišnim putovima. U kliničkoj praksi to podrazumijeva primjenu učinkovite protuupalne terapije na obje razine, poglavito intranazalnih i inhalacijskih kortikosteroida te antileukotrijena. U dobro definiranim podskupinama bolesnika specifična imunoterapija (SIT) i primjena anti-IgE-protutijela mogu biti optimalne terapijske mjere.

LITERATURA

1. TOGIAS A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-83.
2. BOUSQUET J, Van CAUWENBERGE P, KHALTAEV N. ARIA Workshop Group. World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
3. LINNEBERG A, HENRIK NIELSEN N i sur. The Copenhagen Allergy Study. The link between allergic rhinitis and allergic
4. LEYNAERT B, BOUSQUET J, NEUKIRCH C i sur. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in non-atopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4.
5. PONIKAU JU, SHERRIS DA, KEPHART GM i sur. Features of airway remodelling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:877-82.

6. BRESCIANI M, PARADIS L, Des ROCHEs A i sur. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:73-80.
7. GUERRA S, SHERRILL DL, MARTINEZ FD i sur. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
8. FASANO MB. Combined airways: impact of upper airway on lower airway. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18:15-20.
9. DENBURG JA, KEITH PK. Eosinophil progenitors in airway diseases: clinical implications. *Chest* 2008;134:1037-43.
10. CYR MM, HAYES LM, CRAWFORD L i sur. The effect of desloratadine on eosinophil/basophil progenitors and other inflammatory markers in seasonal allergic rhinitis: a placebo controlled randomized study. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:209-16.
11. BRAUNSTAHL GJ. The unified immune system: respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:142-8.
12. PRICE D i sur. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use of adults. *Clin Exp Allergy* 2005;35:282-7.
13. BOUSQUET J i sur. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy. *Clin Exp Allergy* 2005;35:723-7.
14. ADAMS RJ, FUHLBRIGGE AL, FINKELSTEIN JA, WEISS ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636-42.
15. De GROOT EP, NIJKAMP A, DUIVERMAN EJ, BRAND PL. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax* 2012;67:582-7.
16. CORREN J, ADINOFF AD, BUCHMEIER AD, IRVIN CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:250-6.
17. AGONDI RC, MACHADO ML, KALIL J, GIAVINA-BIANCHI P. Intranasal corticosteroid administration reduces nonspecific bronchial hyperresponsiveness and improves asthma symptoms. *J Asthma* 2008;45:754-7.
18. MARPLE BF. Allergic rhinitis and inflammatory airway disease: interactions within the unified airspace. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:249-54.
19. TARAMARCAZ P, GIBSON PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD003570.
20. DAHL R, NIELSEN LP, KIPS J i sur. The SPIRA Study Group. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;60:875-81.
21. NATHAN RA, YANCEY SW, WAITKUS-EDWARDS K i sur. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest* 2005;128:1910-20.
22. PRICE D. Asthma and allergic rhinitis: Linked in treatment and outcomes. *Ann Thorac Med* 2010;5:63-4.
23. PRICE DB, HERNANDEZ D, MAGYAR P i sur. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.
24. PRICE DB, SWERN A, TOZZI CA i sur. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy* 2006;61:737-42.
25. NATHAN RA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: a critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:182-90.
26. WILSON AM, O'BYRNE PM, PARAMESWARAN K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116:338-44.
27. SIN DD, MAN J, SHARPE H i sur. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:367-76.
28. HALPERN MT, KHAN ZM, STANFORD RH i sur. Asthma: resource use and costs for inhaled corticosteroid vs leukotriene modifier treatment: a meta-analysis. *J Fam Pract* 2003;52:382-9.
29. CRETICOS P, KNOBIL K, EDWARDS LD i sur. Loss of response to treatment with leukotriene receptor antagonists but not inhaled corticosteroids in patients over 50 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:401-9.
30. VALOVIRTA E. Managing co-morbid asthma with allergic rhinitis: targeting the one-airway with leukotriene receptor antagonists. *WAO Journal* 2012;5:S210-1.
31. CASALE TB, STOKES J. Anti-IgE therapy: clinical utility beyond asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:770-1.
32. BEEH KM, BEIER J, KORNMANN O i sur. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp Allergy* 2003;33:475-82.
33. BONAY M, NEUKIRCH C, GRANDSAIGNE M i sur. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy* 2006;61:111-8.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Neven Tudorić, dr. med.
 KB Dubrava
 Pulmološki odjel Interne klinike KB Dubrava, Zagreb
 10000 Zagreb, Avenija Gojka Šuška 6

PRIMLJENO/RECEIVED:

3. 4. 2013.
 April 3, 2013

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

30. 4. 2013.
 April 30, 2013

