

52. *Lai HS, Chen WJ, Chen KM, Lee YN.* Effects of monomeric and polymeric diets on small intestine following massive resection. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi* 1989;88:982–8.
53. *Bines JE, Taylor RG, Justice F i sur.* Influence of diet complexity on intestinal adaptation following massive small bowel resection in a pre-clinical model. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1170–9.
54. *Uko V, Radhakrishnan K, Alkhouri N.* Short bowel syndrome in children: current and potential therapies. *Paediatr Drugs* 2012;14:179–88.
55. *Olieman JF, Penning C, Ijsselstijn H i sur.* Enteral nutrition in children with short-bowel syndrome: current evidence and recommendations for the clinician. *J Am Diet Assoc* 2010;110:420–6.
56. *Parker P, Stroop S, Greene H.* A controlled comparison of continuous versus intermittent feeding in the treatment of infants with intestinal disease. *J Pediatr* 1981;99:360–4.
57. *Jawaheer G, Shaw NJ, Pierrro A.* Continuous enteral feeding impairs gallbladder emptying in infants. *J Pediatr* 2001;138:822–5.
58. *Braegger C, Decsi T, Dias JA i sur.* Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:110–22.
59. *Finkel Y, Brown G, Smith HL, Buchanan E, Booth IW.* The effects of a pectin-supplemented elemental diet in a boy with short gut syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:983–6.
60. *Drenckpohl D, Hocker J, Shareef M, Vegunta R, Colgan C.* Adding dietary green beans resolves the diarrhea associated with bowel surgery in neonates: a case study. *Nutr Clin Pract* 2005;20:674–7.
61. *Duggan C, Stark AR, Auestad N i sur.* Glutamine supplementation in infants with gastrointestinal disease: a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Nutrition* 2004;20:752–6.
62. *Grover Z, Tubman R, McGuire W.* Glutamine supplementation for young infants with severe gastrointestinal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005947.
63. *Albers MJ, Steyerberg EW, Hazebroek FW i sur.* Glutamine supplementation of parenteral nutrition does not improve intestinal permeability, nitrogen balance, or outcome in newborns and infants undergoing digestive-tract surgery: results from a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2005;241:599–606.
64. *Tillman EM, Crill CM, Black DD i sur.* Enteral fish oil for treatment of parenteral nutrition-associated liver disease in six infants with short-bowel syndrome. *Pharmacotherapy* 2011;31:503–9.

LIJEČENJE TEŠKE ASTME

PHARMACOTHERAPY OF SEVERE ASTHMA

SUZANA KUKULJ, MARINA SERDAREVIĆ, SANJA POPOVIĆ-GRLE*

Deskriptori: Astma – farmakoterapija, dijagnoza, patofiziologija; Kortikosteroidi – terapijska primjena; Beta-adrenergički agonisti – terapijska primjena; Bronhodilatatori – terapijska primjena; Imunološki faktori – terapijska primjena; Biološka terapija – metode; Indeks težine bolesti

Sažetak. Teška astma javlja se u 5–10% bolesnika s astmom. Točni patofiziološki mehanizmi nisu poznati. Najčešće je karakterizira neutrofilna upala dišnih putova ili odsutnost upalnih promjena uz ubrzano remodeliranje bronha. Klinički se najčešće radi o nealergijskoj astmi kod žena, a prevladavaju fenotip astme kasne pojavnosti i aspirinska astma. Alergijska astma znatno rjeđe pripada skupini teških astma. Iako se većina bolesnika s blagom i srednje teškom astmom može uspješno liječiti kombinacijskom terapijom, bolesnici s teškom astmom trebaju liječenje peroralnim glukokortikoidima. Prije početka liječenja teške astme peroralnim glukokortikoidima treba upotrijebiti najviše doze inhalacijskih glukokortikoida, do 2000 µg beklometazona ili ekvivalenta, uz dodatak beta2-agonista dugog djelovanja, antagonist leukotrijenskih receptora, teofilinskih preparata i antikolinergika dugog djelovanja. Zbog nuspojava oralnih glukokortikoida važna je alternativna terapija teške astme: liječenje omalizumabom, makrolidnim antibioticima, inhibitorima TNF- α , antagonistima citokinskih receptora i bronhalnom termoplastikom. Unatoč znatnom napretku u razumijevanju toga kompleksnog fenotipa liječenje teške astme ostaje vrlo zahtjevno.

Descriptors: Asthma – drug therapy, diagnosis, pathophysiology; Adrenal cortex hormones – therapeutic use; Adrenergic beta-agonists – therapeutic use; Bronchodilator agents – therapeutic use; Immunologic factors – therapeutic use; Biological therapy – methods; Severity of illness index

Summary. Severe asthma affects 5–10% of the asthma population. Exact pathophysiology of severe asthma mechanisms is complex and not fully understood. Cellular inflammation of the airways with neutrophils is a characteristic feature and is considered relevant to the pathogenesis of the disease, but all components of the airway wall have been reported to be thickened in severe asthma with or without cellular inflammation. Clinically it usually involves women with severe non-allergic asthma, late onset of asthma patients and aspirin induced asthma. Severe asthma rarely affects allergic asthma patients. Although majority of adults with mild or moderate asthma can be treated by inhaled glucocorticoids either alone or in combination with beta 2 agonists bronchodilators, patients with severe asthma require high doses of inhaled glucocorticoids or continuous oral use of glucocorticoids. Treatment of severe asthma should be started with high doses of inhaled steroids, 2000 µg of beclomethasone or its equivalents in addition to long acting beta 2 agonists, leukotriene receptor antagonists, theophylline and long acting anticholinergic drugs. Due to significant short-term and longterm oral glucocorticoids side effects it is essential to emphasize the importance of alternative therapies in severe asthma: treatment with

* **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Suzana Kukulj, dr. med.; Marina Serdarević, dr. med.; doc. dr. sc. Sanja Popović-Grle, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. S. Kukulj, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Jordanovac 104, e-mail: suzanakukulj@gmail.com

Primljeno 27. prosinca 2012., prihvaćeno 30. kolovoza 2013.

omalizumab, macrolide antibiotics, tumor necrosis factor alpha inhibitors, cytokine receptors inhibitors and bronchial thermoplasty. Although there is a significant improvement in the treatment of severe asthma, the challenge remains to determine therapeutic strategy for appropriate phenotype in view of the heterogeneity of severe asthma.

Liječ Vjesn 2013;135:268–273

Astma je kompleksan sindrom s različitim kliničkim i upalnim fenotipovima.^{1,2} Mnogi čimbenici kao okoliš, genetika, higijenska razina, atopijski status sudjeluju u razvoju i progresiji astmatskih fenotipova.^{3,4} Poznati su različiti fenotipovi teške astme koji su definirani fiziologijom, okidačima i upalnim parametrima.^{2,5} Većina bolesnika s astmom ima alergijsku astmu, međutim, 30–40% ima nealergijsku astmu i kod njih se češće javlja teška astma.⁶

Bolesnici s astmom većinom imaju blagu do srednje tešku bolest i mogu biti dobro kontrolirani redovitom primjenom inhalacijskih glukokortikoida (ICS) kombiniranih s kratkodjelujućim inhalacijskim beta 2-agonistima za olakšavanje simptoma. Međutim, za neke bolesnike astma ostaje slabo kontrolirana sa stalnim simptomima, čestim egzacerbacijama, stalnom i varijabilnom opstrukcijom dišnih putova i s čestim potrebom za uzimanjem beta 2-agonista. Teška se astma unatoč agresivnom tretmanu javlja u 5–10% bolesnika s astmom.⁷ Brojne su rasprave i naponi u definiranju teške astme i u SAD-u i u Europi.^{8–12} Iako se razlikuju u točnoj definiciji teške astme, i Američko torakalno društvo i Europsko respiratorno društvo definiraju tešku astmu kao astmu kod bolesnika koji imaju trajne simptome unatoč

upotrebi prikladne kontrolirajuće terapije, uključujući i višekratnu ili kontinuiranu upotrebu oralnih glukokortikoida. Prema Američkomu torakalnom društvu postoje glavni i sporedni kriteriji za dijagnozu teške astme. Za postavljanje dijagnoze potreban je najmanje jedan glavni kriterij i najmanje dva sporedna kriterija (tablica 1).

Na bolesnike s teškom astmom otpada najmanje polovica izravnih i neizravnih troškova liječenja astme.^{13,14,15} Astmatičari čija je bolest nedovoljno kontrolirana unatoč širokoj uporabi lijekova za astmu pet puta češće trebaju hitnu medicinsku skrb od onih s blagom do umjerenom teškom astmom, 20 puta je vjerojatnije da će trebati bolničko liječenje te češće izostaju s posla zbog svoje bolesti.^{16,17} Unatoč intenzivnim sustavnim istraživanjima Europske mreže za razumijevanje mehanizama teške astme (ENUFUMOSA study group) i u SAD-u grupe SARP (od engl. *Severe asthma research program*), još nisu utvrđeni patofiziološki mehanizmi specifični upravo za tešku astmu.

Patofiziološke osobitosti teške astme

Tešku astmu karakterizira trajno suženje dišnih putova, ireverzibilnost bronhokonstrikcije na primjenu bronhodilatatora, hiperinflacija plućnog parenhima i izrazita bronhalna hiperreaktivnost.

U podlozi navedenih osobitosti jest sklonost ubrzanom remodeliranju dišnih putova.¹⁸ U 36% bolesnika s teškom astmom prisutna je neutrofilna upala, a nalaz eozinofila je nekonzistentan.¹⁹ Postoji i podskupina bolesnika s teškom astmom bez znatne upale u sluznici dišnih putova.²⁰ Smatra se da neki virusi, gljive i alergije na nepoznate alergene mogu imati ulogu u nastanku teške astme.²¹ Zbog svega navedenoga bolesnici s teškom astmom čine heterogenu skupinu koja je izazov za otkrivanje novih lijekova za liječenje teške astme.^{22–24}

Klinička obilježja teške astme

Bolesnici s teškom astmom heterogena su skupina s različitim fenotipovima.^{25–28} Najčešći fenotip teške astme jest nealergijska astma u žena.²⁹ Neka istraživanja navode vrijednost ukupnog IgE-a u djece kao marker (biljeg) teške astme,³⁰ dok druga istraživanja upućuju na snižene vrijednosti IgA i IgG2 u bolesnika s teškom astmom. Češći endotipovi teške astme jesu aspirinska astma i astma kasne pojavnosti (engl. *late onset*). Posebni je fenotip teške astme nestabilna astma (engl. *brittle asthma*), koju neki autori smatraju krajnjim, najtežim oblikom teške astme.³¹ Nestabilnu astmu karakterizira iznimno velika (veća od 40%), kaotična, dnevna varijabilnost vršnog izdisajnog protoka (PEF – *peak expiratory flow rate*) ili stabilan PEF uz iznenadne teške egzacerbacije koje nastaju tijekom nekoliko minuta.

Bolesnici s teškom astmom često imaju infekcije dišnog sustava, sinusa i upale pluća te se smatra da je pneumonija u astmi rizični čimbenik za fenotip teške astme.

Bolesnici sa slabo kontroliranom astmom trebaju sustavni pristup i u njihovu dijagnosticiranju i u liječenju.³² Izuzetno je važno točno dijagnosticirati astmu i stupanj težine i isključiti druge bolesti dišnih putova te utvrditi postoje li i,

Tablica 1. Glavni i sporedni kriteriji za postavljanje dijagnoze teške astme, potrebno je zadovoljiti najmanje jedan glavni kriterij i najmanje dva sporedna kriterija (prema: *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341–51)

Table 1. Major and minor characteristics of severe asthma, definition requires one or both major criteria and two minor criteria (*Am J Respir Crit Care Med* 2000;162;2341–51)

GLAVNI KRITERIJI / MAJOR CHARACTERISTICS

- Trajna ili gotovo trajna uporaba peroralnih glukokortikoida (više od 6 mjeseci na godinu) / Treatment with continuous or near continuous (> 50% of year) oral glucocorticoids
- Potreba za visokim dozama ICS-a / Requirement for treatment with high-dose inhaled glucocorticoids

SPOREDNI KRITERIJI / MINOR CHARACTERISTICS

- potreba za uporabom drugoga temeljnog lijeka, uz ICS: LABA, LTRA, teofilini produženog djelovanja / Requirement for daily treatment with a controller medication in addition to inhaled glucocorticoids, e.g., long-acting beta-agonist, theophylline, or leukotriene antagonist
- svakodnevna ili gotovo svakodnevna uporaba simpatikomimetika kratkog djelovanja / Asthma symptoms requiring short-acting beta-agonist use on a daily or near daily basis
- trajna, ireverzibilna (fiksirana) opstrukcija dišnih putova (FEV1 < 80% referentne vrijednosti i/ili dnevna varijabilnost vršnog izdisajnog protoka PEF > 20%) / Persistent airway obstruction (FEV1, 80% predicted; diurnal PEF variability > 20%)
- jedan ili više posjeta hitnim medicinskim službama na godinu / One or more urgent care visits for asthma per year
- tri ili više primjena peroralnih glukokortikoida na godinu (u trajanju od 7 do 14 dana) / Three or more oral steroid «bursts» per year
- brzo, naglo pogoršanje bolesti kada se doza peroralnih ili inhalacijskih glukokortikoida snizi za 25% / Prompt deterioration with < 25% reduction in oral or inhaled glucocorticoid dose
- jedna vrlo teška (životna ugroza) egzacerbacija astme u životu / Near fatal asthma event in the past

Legenda/Legend:

ICS – inhalacijski glukokortikoid/inhaled glucocorticoid; LABA – simpatikomimetici dugog djelovanja/long-acting beta agonists; SABA – simpatikomimetici kratkog djelovanja/short-acting beta agonists; LTRA – antagonisti leukotrienskog receptora/leukotrien receptor antagonist; FEV1 – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi/forced expiratory volume in 1 second, PEF/PEFR – vršni protok u izdisaju/peak expiratory flow

ako postoje, ukloniti čimbenike koji mogu pridonijeti slaboj kontroli bolesti. Važno je utvrditi je li neredovito uzimanje terapije razlog za lošu kontrolu bolesti.³³

Liječenje bolesnika s teškom astmom

Liječenje uključuje: standardnu terapiju, imunomodulatornu terapiju, biološku i druge nove terapije (tablica 2).

1. Standardna terapija

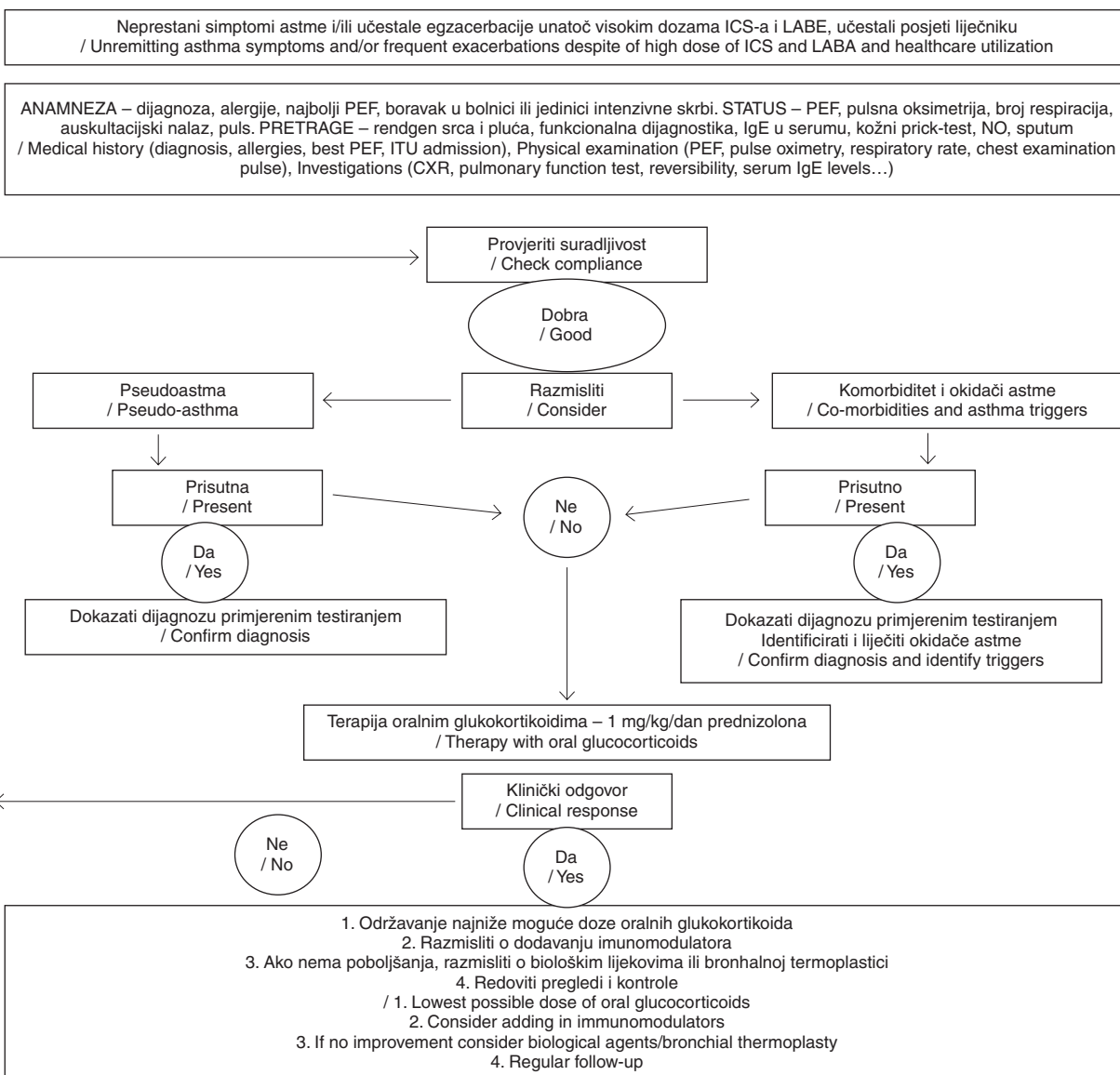
Standardna terapija astme prema GINI³⁴ i nacionalnim preporukama za liječenje astme³⁵ u svakodnevnoj je uporabi. Ako uz tu terapiju ne dođe do potpune kontrole bolesti, provode se drugi načini liječenja.

Glavna terapija trajne astme ostaju inhalacijski kortikosteroidi. Standardni tretman za bolesnike s teškom astmom

jesu visoke doze inhalacijskih glukokortikoida kombinirane s dugodjelujućim beta-agonistima (LABA), često u jednom inhalatoru. Prije početka liječenja peroralnim glukokortikoidima treba upotrijebiti najviše doze ICS-a (do 2000 µg beklometazona, 1280 µg ciklezonida, 1600 µg budezonida ili do 1000 µg flutikazona³⁶). Budući da je dio bolesnika s teškom astmom ovisan o glukokortikoidima, a dio je rezistentan na njih, u praksi se preporučuje pragmatični terapijski pristup. U bolesnika s teškom astmom koji nisu dobro kontrolirani unatoč visokim dozama kombinacije inhalacijskih glukokortikoida (ICS) s dugodjelujućim inhalacijskim beta 2-agonistima (LABA), uz dodatak antileukotrijena i/ili teofilina, antikolinergika dugog djelovanja, u terapiju treba uvesti i peroralne glukokortikoide u dozi od 1/2 do 1 mg/kg tjelesne mase. Terapiju treba provoditi najmanje 2 tjedna, a potom naglo sniziti dozu na 20 mg na dan tijekom

Tablica 2. Terapija astme (prema Recommendation for optimal management of severe refractory asthma. J Asthma Allergy 2010;26:43–56)

Table 2. Therapy of asthma (Recommendation for optimal management of severe refractory asthma. J Asthma Allergy 2010;26:43–56)



Legenda/Legend:

ICS – inhalacijski glukokortikoid/inhaled glucocorticoids, LABA – simpatikomimetički dugog djelovanja/long-acting beta agonist, PEF – vršni ekspiratorni protok/peak expiratory flow, NO – dušični oksid/nitric oxide; CXR – rtg srca i pluća/chest X-ray

sljedeća dva tjedna. Nakon mjesec dana liječenja, temeljem kliničke slike i funkcijske procjene stanja astme, utvrđuje se eventualna rezistentnost na glukokortikoide. Ako se bolesnikovo stanje poboljša, treba utvrditi najnižu dnevnu dozu peroralnih glukokortikoida uz koju će astma biti dobro kontrolirana. U dugotrajnoj terapiji ne preporučuje se dnevna doza viša od 5 mg prednizolona na dan.³⁷ Iako su glukokortikoidi osnovni lijekovi s protuupalnim učinkom, njihov terapijski uspjeh znatno je slabiji kod pušača s astmom, kod bolesnika s teškom astmom i kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti.³⁸ Nekoliko je mehanizama nastanka steroidne rezistencije. Jedan od njih je smanjenje aktivnosti i ekspresije histon deacetilaze (HDAC) 2.³⁹ Oksidacijski stres, osobito u pušača, aktivira fosfoinozimid 3-kinazu, koja smanjuje aktivnost HDAC 2. Postoji mogućnost da je aktivacija glukokortikoidnog receptora (GR) u citoplazmi stanica, kao i translokacija spoja glukokortikoida s receptorom u jezgri stanice oslabljena. Slabija aktivacija glukokortikoidnog receptora najvjerojatnije je posljedica procesa fosforilacije. Osim fosforilacije koja oslabi glukokortikoidni receptor moguće je da postoji kompeticija za njega. Na porast rezistencije GR-a nepovoljno djeluje i povećana sekrecija čimbenika inhibicije migracije makrofaga, kao i povećana aktivacija transkripcijskog čimbenika aktivacije proteina 1.⁴⁰ Jedan od važnih mehanizama nastanka rezistencije na steroide jest i postojanje povećanog učinka proinflammatornoga signalnog puta. I u ostalim upalnim bolestima osim astme, poput reumatoidnog artritisa ili ulceroznog kolitisa, u slučaju postojanja steroidne rezistencije, daje se druga imunomodulatorna terapija.

2. Imunomodulatorna terapija

Kako bi se smanjila dugotrajna upotreba sustavnih kortikosteroida i ublažile njihove nuspojave, u liječenju teške astme rabe se alternativni protuupalni i imunosni modulatori kao što su: azatioprin (AZT), ciklosporin A, zlato, metotreksat (MTX) i makrolidi. Potrebno je pažljivo praćenje bolesnikovih simptoma i laboratorijskih nalaza kako bi se spriječile teške nuspojave.⁴¹

Ako primjena tih lijekova ne dovede do znatnog smanjenja potrebe za oralnim kortikosteroidima u roku od 24 do 36 tjedana, njihovu primjenu treba prekinuti.

2.a. Makrolidi

Dok neke studije jasno sugeriraju korist od terapije makrolidima u kroničnoj astmi, prema Cochraneovoj bazi podataka iz 2005. g. nema dovoljno podataka za potvrdu njihove uporabe kao dodatne terapijske opcije.⁴²

Dvije novije studije pokazuju da klaritromicin značajno snižava koncentraciju (interleukina 8 (IL-8) i neutrofila u dišnim putovima i poboljšava kvalitetu života u teške neozinofilne astme.^{43,44} U novijoj studiji upotrebe niskih doza azitromicina kao dodatne terapije teške neozinofilne astme tijekom 6 mjeseci nije se smanjila učestalost egzacerbacija ni učestalost respiracijskih infekcija donjeg dijela respiratornog trakta. Međutim, buduće velike kontrolirane studije moraju istražiti pravi potencijal ovog lijeka kao biološkog modifikatora.⁴⁵⁻⁴⁷

2.b.

Azatioprin (AZT) rabi se u liječenju teške astme u dozi od 2 do 5 mg/kg, a za točnu procjenu njegova učinka potrebna su veća randomizirana istraživanja.⁴⁸

2.c.

Ciklosporin (CSA) djeluje inhibitorno na aktivaciju T-limfocita, antagonistički na kasnu fazu astmatske reakcije,⁴⁹

inhibira produkciju citokina u svezi s eozinofilima.⁵⁰ U istraživanjima su davane doze CSA od 5 mg do 8,5 mg/kg/dan. Studije su kratko trajale i imale su malo ispitanika, stoga su potrebna daljnja istraživanja s više bolesnika i duljeg trajanja kako bi se razjasnila učinkovitost CSA u liječenju teške astme.⁵¹ Novije analoge ciklosporina, poboljšana sigurnosnog profila, poput takrolimusa i pimekrolimusa, potrebno je također istražiti u liječenju teške astme.

2.d. Zlato

Zlato je imunosni modifikator za liječenje upalnih i autoimunskih bolesti. Prema Cochraneovoj analizi soli zlata su pokazale malen, ali značajan napredak u snižavanju doze glukokortikoida u liječenju teške astme.⁵²

2.e.

Metotreksat (MTX) ometa sintezu DNA i staničnu diobu. Više doze (> 50 mg/tjedan) djeluju antimitotski i rabe se u liječenju leukemije, a niže doze (5–25 mg/tjedan) MTX-a imaju imunosupresivna i protuupalna svojstva te se on rabi u liječenju teške astme.⁵³ MTX je najistraživaniji imunomodulator u liječenju teške astme.⁵⁴⁻⁵⁶

Provedene su brojne studije upotrebe MTX-a u liječenju teške astme. Dok neke studije pokazuju da terapija teške astme MTX-om može sniziti potrebne doze oralnih glukokortikoida,⁵⁷⁻⁵⁹ druge to ne pokazuju.⁶⁰⁻⁶²

3. Biološka terapija

3.a. Blokiranje imunoglobulina E (IgE)

Lijek koji se u novije vrijeme rabi u liječenju teške astme jest omalizumab, humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže na dio Fc-regije IgE-a, što dovodi do prekida alergijske kaskade. Lijek se primjenjuje parenteralno i upotreba mu je ograničena za vrlo teške stupnjeve astme.^{63,64} Prema smjernicama GINA iz 2010. omalizumab se preporučuje kao dodatak standardnoj terapiji astme ako se njome ne postigne dobra kontrola bolesti. Prema Cochraneovoj metaanalizi iz 2006. g. omalizumab dodan standardnoj terapiji za srednje tešku astmu značajno snižava dozu inhalacijskih glukokortikoida i beta 2-agonista.⁶⁵ Omalizumab se dozira individualno prema tjelesnoj masi bolesnika s teškom astmom i razini ukupnog IgE-a, daje se supkutano, jedanput do dvaput na mjesec. Zbog visoke cijene i neučinkovitosti kod nekih bolesnika učinkovitost liječenja procjenjuje se nakon tri mjeseca.

3.b. Anticitokinska terapija

Citokini povezani s alergijskom kaskadom postali su atraktivni za terapijske ciljeve.⁶⁶ Širok raspon bioloških lijekova klinički je ispitan u liječenju teške astme, počevši s interleukinom 4 (IL-4) i interleukinom 9 (IL-9), ali bez značajnije kliničke efikasnosti. Ovaj nepovoljni ishod proteže se i na interleukin 5 (IL-5), citokin odgovoran za sazrijevanje eozinofila i njihov opstanak.^{67,68}

Mepolizumab je monoklonsko protutijelo usmjereno na IL-5 s dramatičnim efektom na smanjenje broja eozinofila u cirkulaciji i plućima primata. Dvije novije studije upotrebe mepolizumaba u vrlo teških astmatičara ovisnih o oralnim kortikosteroidima s upornim nalazom eozinofila u ispljuvku (~ 0,1% astmatičara) pokazale su učinkovitost u smanjenju pogoršanja astme od 50 do 80%.^{69,70,71}

Interleukin 13 (IL-13) kao idealan terapijski cilj

IL-13 također je bio cilj koji je privukao mnogo pozornosti u astmi. Antagonist receptora i monoklonsko protu-

tijelo usmjereno na IL-13, anrukinzumab (IMA-638), smanjuje kasnu fazu reakcije, ali nije klinički djelotvoran u bolesnika s umjerenom teškom astmom. Kliničko testiranje drugim monoklonskim antitijelom usmjereno na zajednički interleukin 4R α (AMG-317, Amgen) također se pokazalo nedjelotvornim unatoč smanjenju cirkulirajućeg IgE-a i broja eozinofila. Ovi pomalo razočaravajući klinički rezultati mogu se objasniti temeljem neadekvatnih dokaza uloge IL-13 kao funkcionalno važnih citokina u ljudi koji boluju od astme (za razliku od životinjskih modela). Pitakinra je varijanta IL-4 koji inhibira vezanje IL-4 i IL-13 za interleukin 4R α -kompleks. Novije studije dokazuju da injekcije ili inhalacije tog lijeka djeluju na simptome srednje teške astme.⁷² Bolesnicima koji primaju pitakinru preko nebulizatora poboljšana je plućna funkcija, a oni koji primaju supkutane injekcije imaju manje nuspojave koje zahtijevaju uzimanje beta-agonista. Istražuje se djelovanje tog lijeka na tešku astmu.

Čimbenik nekroze tumora alfa – TNF- α

Ima dosta dokaza da je TNF- α ključni citokin u teškoj astmi otpornoj na glukokortikoidnu terapiju.⁷³ Neučinkovitost kortikosteroida u liječenju bolesnika s teškom astmom posljedica je njihove nedjelotvornosti na snižavanje TNF- α -faktora i TH 1-citokina.⁷⁴ Dva mala klinička ispitivanja fuzijskog proteina TNF- α , etanercepta, pokazala su efikasnost u poboljšanju astmatskih simptoma, plućne funkcije i na hiperreaktivnost dišnih putova u bolesnika s teškom astmom.⁷⁵ Studija Berryja i suradnika također je utvrdila da bolesnici koji odgovaraju na terapiju anti-TNF-om imaju povećanu ekspresiju TNF- α omeđenih membranom TNF- α 1 i TNF- α -konvertirajućeg enzima na monocitima periferne krvi i oni mogu biti pokazatelji endotipa kod kojih je ova terapija učinkovita.⁷⁶ Novija, veća klinička istraživanja nisu potvrdila djelotvornost etanercepta u poboljšanju plućne funkcije, na hiperreaktivnost dišnih putova i kvalitetu života u bolesnika s teškom astmom.⁷⁷ Poslije toga veliko kliničko ispitivanje anti-TNF- α monoklonskim antitijelom (golimumab) tijekom 26 tjedana nije uspjelo potvrditi efikasnost u liječenju teške astme osim u podskupini bolesnika s većom reverzibilnosti bronhokonstrikcije i komorbiditetom gornjih dišnih putova koji su odgovorili ovisno o dozi lijeka. Na žalost, teške nuspojave kao što su infekcija i rak zaustavile su daljnje istraživanje.⁷⁸

3.c. Blokiranje T-limfocita

Uz spomenute razočaravajuće rezultate liječenja teške astme blokiranjem citokina ili njihovih receptora istražuje se i liječenje putem blokiranja T-stanične aktivnosti.

Poznata je povišena razina aktiviranih CD25 T-stanica u epitelu dišnih putova bolesnika s teškom astmom. Stoga se daklizumab (anti-CD25) humanizirano monoklonsko antitijelo protiv intereleukin 2R α lanca ispituje u liječenju teške astme. Tretman daklizumabom poboljšava plućnu funkciju, smanjuje broj egzacerbacija i snižava potrebnu dozu inhalacijskih glukokortikoida u bolesnika s teškom astmom.⁷⁹

Liječenje bronhalnom termoplastikom

Bolesnici s teškom astmom kod kojih farmakoterapijsko liječenje ne može poboljšati tešku astmu mogu se podvrgnuti bronhalnoj termoplastici koja se provodi bronhoskopski primjenom radiofrekvencijske energije koja smanjuje masu glatkih mišića bronha i time bronhokonstrikciju.^{80,81}

Nakon ukupno negativnih rezultata liječenja teške astme u čijoj je pozadini znanost, legitimno je pitanje je li ukupna hipoteza patogeneze astme ispravna. Očito je da se na astmu ne može više gledati kao na homogenu bolest uz činjenicu da ima različite fenotipove koji izražavaju drugačije aspekte astme.

Ova saznanja otvaraju mogućnost za otkrivanje novih dijagnostičkih biomarkera povezanih s terapijskim odgovorom, što bi dovelo do individualizirane terapije astme koja se sada uspješno provodi u liječenju raka te nekih drugih plućnih i imunskih bolesti.

LITERATURA

- Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006;368(9537):780–93.
- Lotvall J, Akdis CA, Bacharier L i sur. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355–60.
- Wenzel SE. Physiologic and pathologic abnormalities in severe asthma. *Chest Clin Med* 2006;27(1):29–40.
- Chung KF, Godard P, Adelroth E i sur. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 1999;13(5):1198–208.
- Desai D, Gupta S, Siddiqui S i sur. Sputum mediator profiling and relationship to airway wall geometry imaging in severe asthma. *Respir Res* 2013;11:14–7.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE i sur. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;181:315–23.
- Gaga M, Zervas E, Samitas, Bel EH. Severe asthma in adults: an orphan disease? *Clin Chest Med* 2012;33(3):571:83.
- Holgate ST. Pathophysiology of asthma: what has our current understanding taught us about new therapeutic approaches? *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:495–505.
- Bel EH, Sousa A, Fleming L i sur. Diagnosis and definition of severe asthma: an international consensus statement from innovative Medicine initiative (IMI). *Thorax* 2011;66(10):910–7.
- American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on Refractory Asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341–51.
- The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European network for understanding mechanisms of severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22(3):470–77.
- Campo P, Rodriguez F, Sanchez-Garcia S i sur. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23(2):76–88.
- Van Ganse E, Laforest L, Pietri G i sur. Persistent asthma: disease control, resource utilisation and direct costs. *Eur Respir J* 2002;20(2):260–67.
- Antoncelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Saabtanani PBF. Asthma severity and medical resource utilization. *Eur Respir J* 2004;23:723–29.
- Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002;19(1):61–7.
- Siddiqui S, Gonem S, Wardlaw AJ. Advances in the management of severe asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33(6):666–84.
- Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D i sur. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:405–13.
- Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res* 2010;690:24–39.
- Jarjour N, Erzurum SC, Bleecker ER i sur. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:356–62.
- Wenzel S, Fahy JV, Irvin CG, Peters SP, Spector S, Szefler SJ. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341–51.
- Pizzimenti S, Bussolino C, Badiu I, Rolla G. Itraconazole as »bridge therapy« to anti-IgE in a patient with severe asthma with fungal sensitisation. *BMJ Case Rep* 2013;17:bc2012008462.
- Polosa R, Casale T. Monoclonal antibodies for chronic refractory asthma and pipeline developments. *Drug Discov Tod* 2012;17:11/12.
- Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB i sur. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355–60.

24. Nakamura Y. Developmental current and future therapy for severe asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013;12(1):54–60.
25. Renaud L. Severe asthma: how can we differentiate phenotypes? *Swiss Med Wkly* 2009;139(19–20):274–7.
26. Good JT Jr, Kolakowski CA, Groshong SD, Murphy JR, Martin RJ. Refractory asthma: importance of bronchoscopy to identify phenotypes and direct therapy. *Chest* 2012;141(3):599–606.
27. Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L, Triantafyllidou C, Tsangaris I. Acute severe asthma: new approaches to assessment and treatment. *Drugs* 2009;69(17):2363–91.
28. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D i sur. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:405–13.
29. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE i sur. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:21824.
30. Young Y. Phenotypes and endotypes of severe asthma in children. *Korean J Pediatr* 2013;56(5):191–95.
31. Turner Warwick M. On observing of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977;71:73–86.
32. Stanford R, Gilsenan AW, Ziemiecki R i sur. Predictors of uncontrolled asthma in adult and pediatric patients: Analysis of the Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Studies (ACCESS). *J Asthma* 2010;47:257–62.
33. Bourdin A, Halimi I, Vachier I i sur. Adherence in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;32(11):1566–74.
34. GINA Report, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. NIH publication number 02-3659. 2009.
35. Tudoric N i sur. Smjernice Hrvatskog pulmološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje astme u odraslih. *Liječ Vjesn* 2007;129:315–21.
36. Pakhale S, Mulpuru S, Boyd M. Optimal management of severe/refractory asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2011;5:37–47.
37. Grle Popovic S. Teška astma. *Medicus* 2011;2:169–73.
38. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allerg Clin Immunol* 2013;131(3):636–45.
39. Hakim A, Adcock IM, Usmani OS. Corticosteroid resistance and novel anti-inflammatory therapies in chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future direction. *Drugs* 2012;72(10):1299–312.
40. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 2009;30:373(9678):1905–17.
41. Polosa R, Morjaria J. Immunomodulatory and biologic therapies for severe refractory asthma. *Respiratory Medicine* 2008;102:1499–510.
42. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD002997.
43. Simpson JL, Powe IH, Boyle M, Scott RJ, Gibson PG. Claritromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:148–55.
44. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1589–600.
45. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P i sur. Azitromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68(4):322–9.
46. Hatipoğlu U, Rubinstein I. Low-dose, long-term macrolide therapy in asthma: An overview. *Clin Mol Allergy* 2004;2:4.
47. Gibson PG. Macrolides for yet another chronic airway disease: severe asthma? *Thorax* 2013;68(4):314–24.
48. Dean T, Dewey A, Bara A, Lasserson TJ, Walters EH. Azathioprine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1).doi:10.1002/14651858. CD003270.pub2. Art. No.: CD003270.
49. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA i sur. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926–38.
50. Khan LN, Kon OM, Macfarlane AJ i sur. Attenuation of the allergen-induced late asthmatic reaction by cyclosporin A is associated with inhibition of bronchial eosinophils, interleukin-5, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, and eotaxin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1377–82.
51. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992;339:324–8.
52. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* (2) (2001) <http://dx.doi.org/10.1002/14651858 Art. No.: CD002985>
53. Davies H, Olson L, Gibson M. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults *Cochrane Database Syst Rev* (2) (2000) <http://dx.doi.org/10.1002/14651858 Art. No.: CD000391>
54. Trigg CJ, Davies RJ. Comparison of methotrexate 30 mg per week with placebo in chronic steroid-dependent asthma: a 12-week double-blind, cross-over study. *Respir Med* 1993;87:211–16.
55. Coffey MJ, Sanders G, Eschenbacher WL i sur. The role of methotrexate in the management of steroid-dependent asthma. *Chest*, 105 (1994) 117–21.
56. Hedman J, Seideman P, Albertioni F, Stenius-Aarniala B. Controlled trial of methotrexate in patients with severe chronic asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49:47–9.
57. Comet R, Domingo C, Larrosa M i sur. Benefits of low weekly doses of methotrexate in steroid-dependent asthmatic patients. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Respir Med* 2006;100:411–9.
58. Stewart GE 2nd, Diaz JD, Lockey RF, Seleznick MJ, Trudeau WL, Ledford DK. Comparison of oral pulse methotrexate with placebo in the treatment of severe glucocorticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:482–9.
59. Aaron SD, Dales RE. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* 1998;92:1059–65.
60. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2)(2):CD000391.
61. Ogirala RG, Sturm TM, Aldrich TK i sur. Single, high-dose intramuscular triamcinolone acetonide versus weekly oral methotrexate in life-threatening asthma: a double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1461–66.
62. Taylor DR, Flannery EM, Herbison GB. Methotrexate in the management of severe steroid dependent asthma. *N Z Med J* 1993;106:409–11.
63. O'Byrne PM. Role of monoclonal antibodies in the treatment of asthma. *Can Respir Jn* 2013;20(1):23–5.
64. Soler M i sur. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254–61.
65. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:2:CD003559.
66. Hansbro PM, Scott GV, Essilfie AT i sur. Th2 cytokine antagonists: potential treatments for severe asthma. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22(1):46–69.
67. Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J i sur. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144–9.
68. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ i sur. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1655–59. and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144–9.
69. Robinson DS. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma. *Eper Rev Respir Med* 2013;7(1):13–7.
70. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B i sur. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973–84.
71. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M i sur. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360(10):985–93.
72. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Burnmeister Getz E, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007;370:1422–31.
73. Taille C, Poulet C, Marchand-Adam S i sur. Monoclonal Anti-TNF- α Antibodies for Severe Steroid-Dependent Asthma: A case Series. *Open Respir Med J* 2013;7: 21–5.
74. Cazzola M, Polosa R. Anti TNF- α and Th1 cytokine directed therapies for the treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:43–50.
75. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS i sur. Tumour necrosis factor (TNF α) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005;60:1012–8.
76. Berry MA, Hargadon B, Shelley M i sur. Evidence of a role of tumor necrosis factor α in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(7): 697–708.
77. Morjarla JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNF α receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008;63:584–91.
78. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor- α blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(7): 549–58.
79. Busse WW, Israel E, Nelson HS i sur. Daclizumab Asthma Study Group. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1002–8.
80. Cox G, Thomson NC, Rubin AS i sur. Asthma control during the year bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327–37.
81. Castro M, Rubin AS, Laviolette M i sur. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116–24.