

## Farmakoterapija alergijskih bolesti dišnog sustava

### *Pharmacotherapy of Respiratory Tract's Allergic Diseases*

**Neven Tudorić**

Interna klinika KB „Dubrava“

10040 Zagreb, Avenija G. Šuška 6

**Sažetak** Alergijski rinitis i astma česte su alergijske bolesti dišnog sustava. Bolje poznavanje patofiziološke podloge ovih bolesti omogućilo je učinkovitije farmakoterapijsko liječenje ovih bolesti, posebice snažnim protuupalnim lijekovima. U ovom tekstu analiziraju se farmakoterapijske mogućnosti liječenja alergijskog rinitisa i astme te njihova optimalna primjena temeljena na suvremenim terapijskim smjernicama

**Gljučne riječi:** alergijski rinitis, astma, farmakoterapijske mogućnosti liječenja

**Summary** Allergic rhinitis and asthma are frequent allergic respiratory diseases. Better knowledge of their pathophysiological mechanisms enabled more efficacious pharmacotherapy, especially by using potent anti-inflammatory medicines. In this article the pharmacotherapeutic possibilities of the treatment of allergic rhinitis and asthma were discussed with special refer to recent therapeutic guidelines.

**Key words:** allergic rhinitis, asthma, pharmacotherapeutic possibilities of the treatment

Najvažnije alergijske bolesti dišnog sustava jesu alergijski rinitis (AR) i astma. Zbog velike učestalosti i golema socioekonomskog značenja ovih bolesti proveden je opsežan istraživački rad radi potpunijeg razumijevanja njihove patofiziologije. Uočena je velika sličnost patofizioloških mehanizama u alergijskim manifestacijama gornjih i donjih dišnih putova. Temeljna patofiziološka značajka obiju bolesti je kronična upalna reakcija koja se s obzirom na morfološke razlike gornjih i donjih dišnih putova raznoliko klinički manifestira. Rezultati ovih istraživanja značajno su poboljšali farmakoterapiju i ishod ovih bolesti, osobito zbog mogućnosti dugotrajne učinkovite kontrole alergijske upale.

U ovom tekstu obrađene su aktualne farmakoterapijske mogućnosti liječenja alergijskog rinitisa i astme odraslih te njihova optimalna primjena temeljena na suvremenim terapijskim smjernicama.

### *Alergijski rinitis*

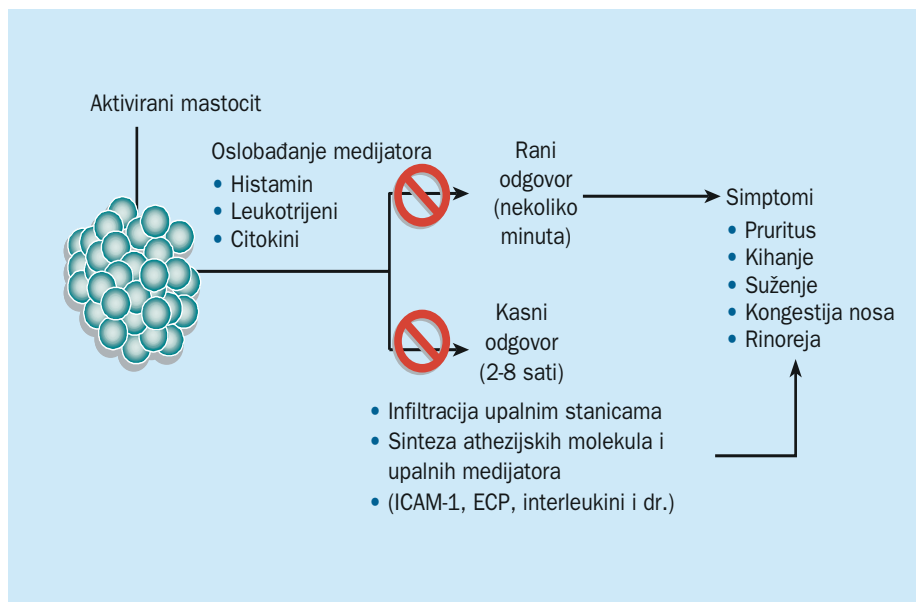
Alergijski rinitis (AR) upalna je bolest sluznice nosa (1). Radi se o vrlo kompleksnoj interakciji upalnih medijatora, atezijskih molekula, kemotaktičkih tvari i upalnih stanica. Ta zbivanja karakteriziraju specifičnu aktivaciju osi  $Th_2$ -limfocit - IgE - mastocit - eozinofil. Tipična i relativno lako prepoznatljiva klinička obilježja bolesti (kongestija i svrbež nosa, pojačana sekrecija, kihanje, hiposmija ili anosmija) uzrokovana su djelovanjem upalnih medijatora, poglavito histamina, na ciljna tkiva: sluzne

žlijezde, krvne žile i živce nosne sluznice (1). U razvijenim zemljama AR pogađa 10-20% populacije. Metodološki, iako pojednostavnjeno, AR se dijeli na cjelogodišnji, trajni - perenijalni (PAR) te sezonski, povremeni (SAR). U našim uvjetima PAR je u pravilu posljedica preosjetljivosti na alergene grinja kućne prašine i ev. mačke, dok SAR najčešće uzrokuje pelud stabala, trava ili korova. AR se javlja kao samostalna bolest, no često su mu pridruženi konjunktivitis, kronični sinusitis, sino-nazalna polipoza, upale srednjeg uha i astma (2-4).

S obzirom na to da bolesnici s rinitisom gotovo tri puta češće dobivaju astmu nego osobe bez njega, AR se smatra čimbenikom rizika za nastanak astme (5). Utvrđeno je da astmatičari s rinitisom troše značajno više lijekova za astmu, osobito inhalacijskih i oralnih kortikosteroida nego astmatičari bez rinitisa (6). Čini se da rinitis povećava stupanj težine astme i time potrebu za potentnijom terapijom astme, odnosno da je upalna reakcija u sluznici gornjih dišnih putova pokazatelj značajne disfunkcije čitavoga dišnog sustava. S obzirom na navedene postavke očita je česta potreba istodobnog liječenja rinitisa i astme.

Racionalna terapija alergijskog rinitisa temelji se na lijekovima koji modificiraju navedene patofiziološke mehanizme (slika 1). Rabe se dekonjestivi, antihistaminici, antikolinergici, kromoni, antileukotrieni i kortikosteroidi. U daljnjem tekstu navode se registrirani lijekovi s učinkom na respiratorni sustav koji određuju racionalni pristup liječenju alergijskog rinitisa, a antihistaminici i intranazalni kortikosteroidi detaljnije su komentirani (7).

Slika 1. Djelovanje antibistamina na ranu i kasnu fazu alergijske reakcije u nosnoj sluznici



Ako kliničkom slikom dominira kongestija, mogu se kratkotrajno upotrijebiti nosni dekongestivi za lokalnu ili sustavnu primjenu. Topički dekongestivi su simpatikomimetički *nafazolin*, *oksimetazolin* i *tetrahidrozolin*, a za sustavnu primjenu prikladna je kombinacija simpatikomimetika i antihistaminika (*pseudoefedrin* + *loratidin*). Među lijekovima za lokalnu primjenu valja spomenuti i intranazalne antihistaminike *levokabastin* i *azelastin* te kombinaciju simpatikomimetika i kortikosteroida *ksilometazolin* + *deksametazon*. *Levokabastin* se na tržištu pojavljuje i u obliku kapljica za oči te je prikladan za liječenje alergijskoga konjunktivitisa. Intranazalna primjena *kromolina* stabilizira aferentnu, a *ipratropij* eferentnu inervaciju nosa čime se uspješno kontrolira neurogena komponenta kongestije i hipersekrecija žlijezda. Ovi preparati nisu registrirani u Hrvatskoj. Antileukotrijenima (*montelukast*) predviđa se važno mjesto u liječenju alergijskog rinitisa, no klinička su iskustva za sada nedovoljna (7).

Više pozornosti zaslužuju antihistaminici za sustavnu primjenu, lijekovi koji se godinama rabe u liječenju različitih alergijskih tegoba, poglavito AR, konjunktivitisa, urtikarije i pruritusa. Na tržištu je veći broj starijih pripravaka sa značajnim centralnim sedacijskim učinkom. To su aminoalkilni eteri *dimenhidrinat* (*Dimidril*, *PLIVA*) i *difenhidramin* (monosupstancija ili kombinacija s kalcijem), supstituirani etilen-diamin *kloropiramin* (*Synopen*, *PLIVA*) i derivat piperazina: *oksatomid*. Noviji sistemski antihistaminici (tzv. antihistaminici druge generacije) imaju značajno manji ili nikakav sedacijski učinak te ih odlikuje vrlo brz početak djelovanja nakon peroralne primjene. Na taj način gotovo potpuno supstituiraju klasične antagoniste  $H_1$ -receptora. U toj su skupini *loratadin*, *feksofenadin*, *cetirizin* i *ebastin* (8).

Odabir antihistaminika temelji se poglavito na njegovu terapijskom indeksu i procjeni omjera koristi i potencijalnog

rizika lijeka. Kako se ovi lijekove rabe u liječenju bolesti koje u pravilu nisu pogibeljne, nisu prihvatljive teže nuspojave. Idealni antihistaminik trebao bi stoga biti vrlo siguran, imati brz početak djelovanja, mogućnost jednokratnoga dnevnog doziranja, poluvrijeme eliminacije iz seruma kraće od 24 sata, učinkovitu  $H_1$ -blokadu i konzistentan protualergijski učinak. To pretpostavlja protualergijski učinak koji s vremenom ne slabi niti je povezan s nuspojavama. Većina antihistaminika druge generacije u značajnoj mjeri zadovoljava ove kriterije. Uz sličnosti svih preparata u ovoj klasi, postoje i neke važne odlike pojedinih lijekova proistekle iz njihovih farmakokinetičkih osobina (9).

Jedna od značajnih razlika je metabolički profil ovih lijekova (8). Antihistaminici 2. generacije se nakon oralne primjene brzo apsorbiraju te dosežu maksimalnu koncentraciju u plazmi unutar 1-2 sata. Stoga većina ovih lijekova djeluje brzo, a obično je moguća jednokratna dnevna primjena. Prilikom prvog prolaza kroz jetru većina ovih lijekova metabolizira se u aktivne produkte. Metabolizam je posredovan s CYP3A4, izoenzimom citokrom P-450 (CYP) sustava. *Cetirizin* i *feksofenadin* ne ovise o aktivnosti CYP3A4 te se izlučuju manje-više neizmijenjeni. Velik broj lijekova rabi isti metabolički sustav te kao supstrat CYP3A4 može povisiti koncentraciju aktivnih metabolita antihistaminika u plazmi. Neki od tih lijekova dodatno inhibiraju CYP3A4. Tu su iz praktičnog aspekta mogućih interakcija osobito važni *ketokonazol*, *flukonazol* (*Diflucan*, *PLIVA*), *eritromicin*, *klaritromicin*, *rifampicin* (*Rimactan*, *PLIVA*), a donekle *amjodaron* i *digitekzin*. Sok grejprfuta, a donekle i kinin u toniku, inhibira CYP3A4-ovisnu eliminaciju odgovarajućih antihistaminika, što slično nabrojanim lijekovima može uvjetovati povišenu koncentraciju aktivnih metabolita u plazmi. Kliničko značenje opisanih zbivanja očituje se u potencijalnom štetnom učinku nekih antihistaminika na srčanu

provodljivost, tj. nastanku prolongacije QT-a i nekih oblika potencijalno fatalnih aritmija. Zbog navedenoga *terfenadin* i *astemizol* su u većem broju zemalja, uključujući Hrvatsku, povučeni iz prometa.

Sedacijski učinak antihistaminika posljedica je blokade  $H_1$ -receptora u mozgu gdje je histamin uključen u održavanje budnog stanja. S obzirom na to da se  $H_1$ -receptori u mozgu ne razlikuju od perifernih, sigurno je da je izostanak sedacije antihistaminika 2. generacije posljedica njihovih fizikalnih i kemijskih osobina, što se pojednostavnjeno može pripisati niskomu stupnju lipofilnosti. Čini se da su afinitet za albumine plazme i interakcija s P-glikoproteinom također važni. Svi antihistaminici 2. generacije imaju značajno manji sedacijski učinak od klasičnih, a čini se da su tu *feksofenadin* i *loratadin* bolji od drugih.

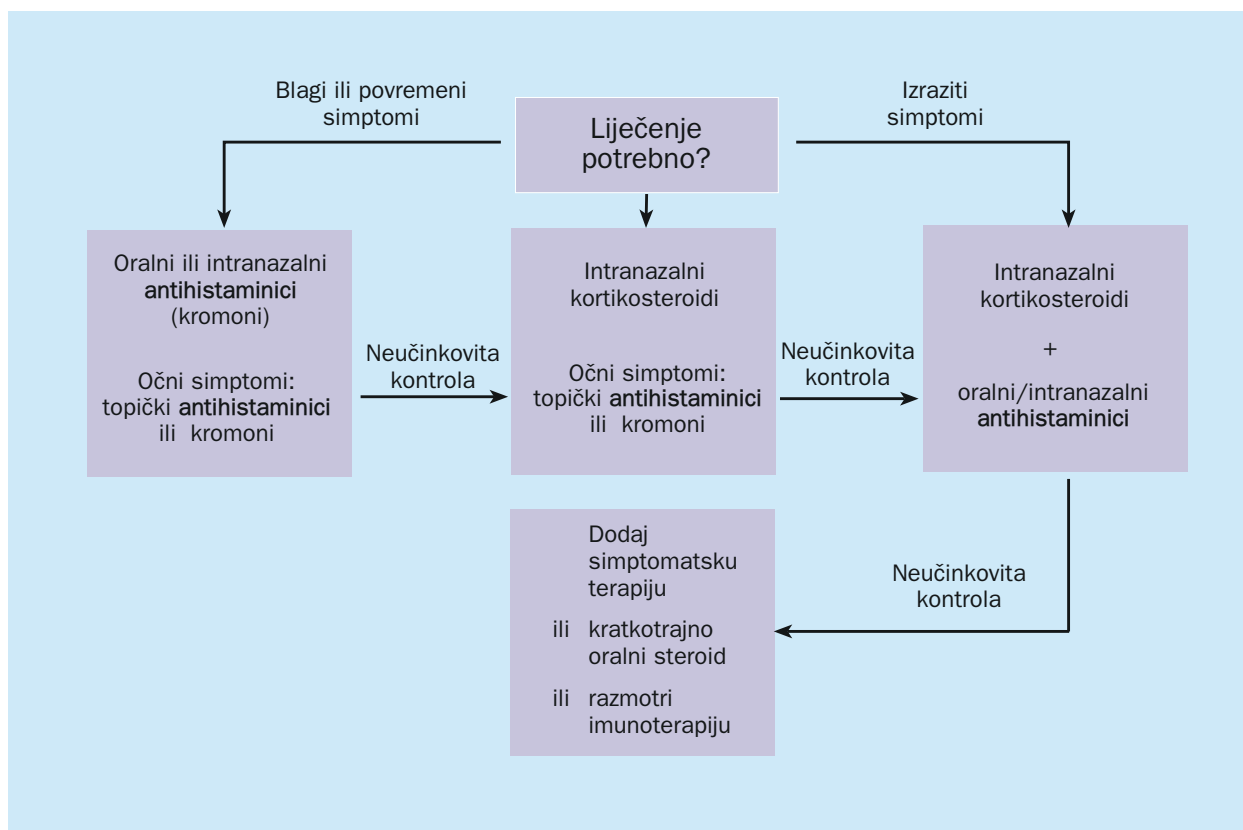
*Loratadin* se u značajnoj mjeri metabolizira u jetri te su moguće farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima, no one nemaju kliničkog značenja s obzirom na to da *loratadin* i njegovi metaboliti nemaju učinak na električnu aktivnost srca. Protualergijski učinak ovog lijeka odličan je zbog čega je *loratadin* opravdano među najprodavanijim sistemskim antihistaminicima u svijetu.

*Feksofenadin* je aktivni metabolit *terfenadina*, izlučuje se gotovo neizmijenjen, a za njegovo djelovanje nije potrebna aktivacija u jetri. Inhibitori CYP3A4 stoga ne utječu na razinu lijeka u krvi, što isključuje mogućnost

prolongiranog učinka, akumulacije i nuspojava. Lijek se vrlo dobro podnosi, nema sedacijskog učinka i ne uzrokuje poremećaje srčanog ritma. Terapijska učinkovitost u alergijskim bolestima slična je onoj u *loratadina*, a većina se autora slaže da je i učinak na kognitivne i psihomotoričke aktivnosti sličan i nešto bolji nego u *cetirizina*. Valja reći da različite kliničke studije katkada daju prednost jednom od preparata, obično samo za neki od ispitivanih simptoma.

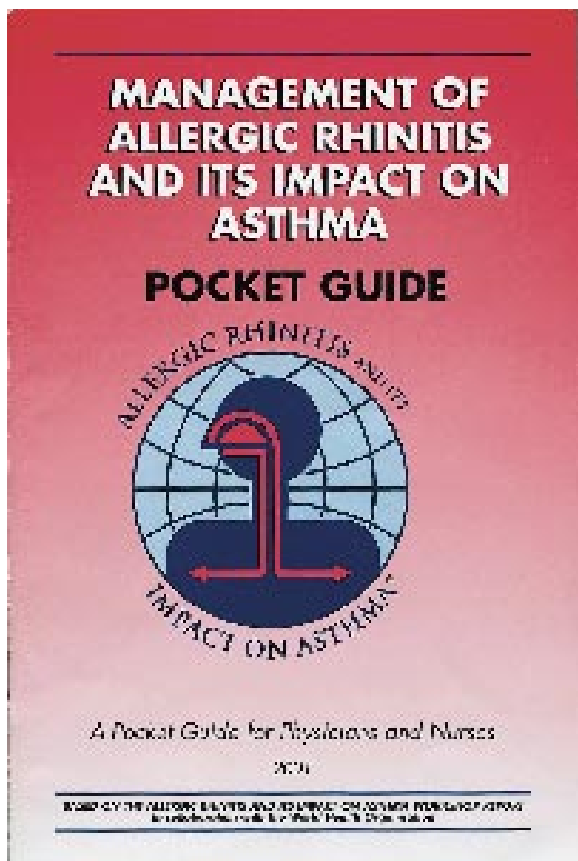
*Cetirizin* je također snažan i siguran antihistaminik. Slično kao i *feksofenadin*, cetirizin je metabolit pa ne podliježe metabolizmu u jetri te stoga ne interferira s drugim lijekovima. Brojna ispitivanja *in vitro* pokazuju potencijalno značajne protuupalne aktivnosti *cetirizina*, osobito na razini aktivacije ciljnih upalnih stanica i sekrecije njihovih medijatora.

Na koncu treba spomenuti i posljednje novosti u području antihistaminika - *desloratadin* (10), produkt *loratadina*, te *levocetirizin*. *Desloratadin* je antihistaminik najvećeg afiniteta i selektivnosti za  $H_1$ -receptore, a bez antolinergičkog djelovanja. Farmakološki profil ovog preparata sličan je onomu *feksofenadina* iako postoje male razlike. Inhibitori citokrom oksidaze (P450 3A4), poglavito eritromicin i ketokonazol, podižu koncentraciju *desloratadina* u krvi, ali bez kliničkog značenja. Ovaj je lijek siguran, bez sedacijskog učinka i bez utjecaja na QT-interval te bez značajnih interakcija s drugim lijekovima.



Slika 2. Algoritam liječenja povremenog (sezonskog) alergijskog rinitisa (8)





Slika 4. Smjernice ARIA (Management of allergic rhinitis and its impact on asthma, 2001. godine)

Diljem svijeta astma se liječi prema naputcima Globalne inicijative za astmu (GINA) (16). Aktivnosti implementacije GINA programa sustavno se provode u Hrvatskoj od 1997. godine (slika 5), a GINA smjernice ugrađene su i u prijedlog algoritma zbrinjavanja astme Stručne grupe Hrvatskog ministarstva zdravstva i HLZ-a. Cilj primjene ovih smjernica je postizanje učinkovite kontrole bolesti, što se definira kao:

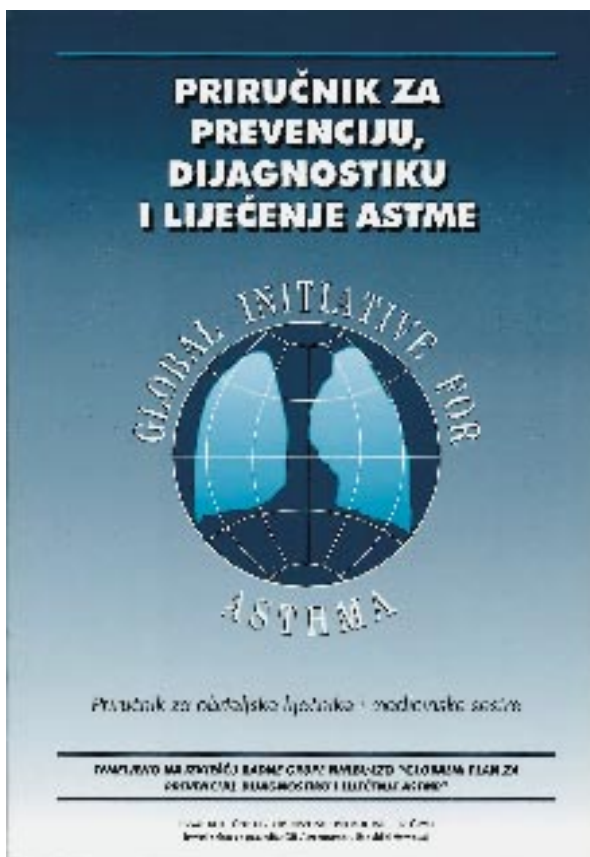
1. minimum kroničnih simptoma uključivši noćne simptome (idealno bez simptoma),
2. minimum egzacerbacija,
3. odsutnost potrebe hitnih posjeta liječniku,
4. minimalno uzimanje (idealno ništa)  $\beta_2$ -agonista kratkog djelovanja,
5. mogućnost normalnih aktivnosti, uključivši fizički napor,
6. dnevna varijabilnost PEF-a manja od 20%,
7. (gotovo) normalan PEF,
8. minimum nuspojava (idealno bez njih) tijekom liječenja (16).

Navedeni ciljevi mogu se postići trajnom poukom bolesnika i poticanjem suradnje bolesnika u postupku liječenja astme. Pouka bolesnika usmjerena je isticanju

važnosti trajnog praćenja težine bolesti na temelju simptoma i mjerenja plućne funkcije (PEF), izbjegavanja pokretača astme te pisanog individualnog terapijskog plana dugotrajnog liječenja stabilne bolesti i egzacerbacija. Poukom se postiže bolja suradnja bolesnika, što je s obzirom na dugotrajnost bolesti i njezin varijabilni tijek iznimno važno. Loša suradnja bolesnika, nedostatan poznavanje mehanizama i simptoma bolesti rezultira lošijom kontrolom bolesti, češćim egzacerbacijama i hospitalizacijama te lošijom prognozom bolesti. Problem suradnje osobito je izrazit u adolescenata i u mlađih muškaraca visoke stručne sprema (16).

Od općih mjera najveću važnost ima izbjegavanje pokretača astme. U slučaju alergijske astme to znači izbjegavanje kontakta s alergenima, odnosno eliminaciju alergena iz okoliša (grinje kućne prašine, plijesni, alergeni kućnih životinja) (16).

Lijekovi za liječenje astme dijele se u dvije skupine. Prvu čine lijekovi koji ublažavaju simptome (simptomatski lijekovi). To su bronhospazmolitici (agonisti  $\beta_2$ -adrenergičkih receptora, teofilinski pripravci i antikolinergici). Drugu skupinu čine lijekovi za dugotrajnu kontrolu astme (osnovni lijekovi): kortikosteroidi, kromoni i antileukotrijeni. U kontekstu ove podjele, tablica 1. prikazuje GINA smjernice (revizija iz 2002. g.) za dugotrajno liječenje



Slika 5. Smjernice GINA (Global INitiative for Asthma, 2002. g.)

Tablica 1. Stupnjeviti pristup liječenju i dugotrajnomu zbrinjavanju astme odraslih prema smjernicama Globalne inicijative za astmu (revizija 2002. g.)

| Preporučeni lijekovi prema stupnju težine: odrasli  |  |   |
|---|--|---|
| Svi stupnjevi: Uz redovito, dnevno uzimanje osnovnih lijekova treba propisati $\beta_2$ -agonist* kratkog djelovanja po potrebi, no ne više od 3 do 4 puta na dan |  |   |
| Stupanj težine astme  | Dnevna doza osnovne terapije   | Druge terapijske mogućnosti**   |
| <b>Stupanj 1</b><br>Povremena astma   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nisu potrebni</li> </ul>  |   |
| <b>Stupanj 2</b><br>Blaga trajna astma  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhalacijski kortikosteroid 500 <math>\mu</math>g BDP = beklometazon dipropionat (<i>Becotide</i>, <i>PLIVA</i>) ili ekvivalent</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Teofilin postupnog oslobađanja, ili</li> <li>Kromon, ili</li> <li>Leukotrijenski modifikatori</li> </ul>   |
| <b>Stupanj 3</b><br>Umjereni trajna astma   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhalacijski kortikosteroid 200-1000 <math>\mu</math>g BDP ili ekvivalent + inhalacijski <math>\beta_2</math>-agonist dugog djelovanja</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhalacijski kortikosteroid 500-1000 <math>\mu</math>g BDP ili ekvivalent + teofilin postupnog oslobađanja, ili</li> <li>Inhalacijski kortikosteroid 500-1000 <math>\mu</math>g BDP ili ekvivalent + peroralni <math>\beta_2</math>-agonist dugog djelovanja</li> <li>Viša doza inhalacijskog kortikosteroida &gt;1000 <math>\mu</math>g BDP ili ekvivalent ili</li> <li>Inhalacijski kortikosteroid 500-1000 <math>\mu</math>g BDP ili ekvivalent + leukotrijenski modifikator</li> </ul> |
| <b>Stupanj 4</b><br>Teška trajna astma  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhalacijski kortikosteroid (&gt;1000 <math>\mu</math>g BDP ili ekvivalent) + inhalacijski <math>\beta_2</math>-agonist dugog djelovanja + jedno ili više od sljedećeg, ako je potrebno:</li> <li>Teofilin postupnog oslobađanja</li> <li>Leukotrijenski modifikatori</li> <li>Peroralni <math>\beta_2</math>-agonisti dugog djelovanja</li> <li>Peroralni kortikosteroidi</li> </ul> | <p><b>Svi stupnjevi:</b><br/>Kada se postigne kontrola astme tijekom najmanje 3 mj., treba pokušati postupno smanjenje terapije kako bi se odredila najmanja razina terapije potrebna za održavanje kontrole.</p>   |

\* Druge mogućnosti simptomatskog liječenja su (prema cijeni, od niže k višoj):  
inhalacijski antikolinergici, peroralni  $\beta_2$ -agonisti kratkog djelovanja i kratkodjelujući teofilini.

\*\* Druge terapijske mogućnosti (prema cijeni, od niže k višoj). Cijene se razlikuju od države do države.

pojedinih stupnjeva težine astme odraslih. Treba naglasiti stupnjeviti pristup liječenju te istaknuti da se u liječenju astme uvijek daje prednost inhalacijskim pripravcima.

Agonisti adrenergičkih receptora relaksiraju glatke mišiće bronha i modificiraju oslobađanje medijatora stimulacijom sustava adenilat ciklaza-cAMP. Ovi lijekovi sprečavaju učinke različitih bronhokonstriktornih tvari, inhibiraju pojačanu permeabilnost mikrovaskulature i poboljšavaju mukocilijarni klirens. Danas se u liječenju astme rabe selektivni  $\beta_2$ -agonisti adrenergičkih receptora koji za razliku od  $\beta_1$ -agonista imaju značajno manji kardiostimulacijski učinak.  $\beta_2$ -agonisti kratkog djelovanja (*salbutamol*, *fenoterol*, *terbutalin*) lijekovi su izbora u liječenju akutnih simptoma astme i prevenciji bronhospazma uzrokovano naporem (EIB), dok  $\beta_2$ -agonisti dugog djelovanja (*salmeterol* i *formoterol*) pripadaju među osnovne

lijekove, što znači da se u težim oblicima astme dodaju inhalacijskim kortikosteroidima.

Od  $\beta_2$ -agonista kratkog djelovanja u nas je registriran samo *salbutamol* (*Ventolin*, *PLIVA*). U liječenju akutnih simptoma astme rabi se *salbutamol* u aerosolu (raspršivač fiksnih doza, prema engl. metered dose inhaler - MDI). Samo ako ne postoji mogućnost uporabe MDI, mogu se rabiti drugi oblici lijeka: tablete i otopina za primjenu s pomoću elektroraspršivača te sirup za djecu. Djelovanje lijeka počinje nakon nekoliko minuta, a traje do 4 sata. Nuspojave su tremor, nesanica, a katkad i tahikardija. Češća primjena može uzrokovati hipokalemiju, osobito u djece.

*Salmeterol* je u Hrvatskoj jedini registrirani  $\beta_2$ -agonist dugog djelovanja. Daje se u obliku inhalacije s pomoću MDI ili raspršivača praškastog lijeka (DPI, prema engl. dry powder inhaler). Bronhodilatacijski učinak *salmeterola*

traje oko 12 sati, što se temelji na snažnom vezanju za neke podstrukture  $\beta_2$ -receptora. Zbog dugotrajnog učinka vrlo je prikladan u prevenciji noćnih i ranojutarnjih napadaja. *Salmeterol* ima protektivni učinak protiv bronhospazma uzrokovanog različitim agensima (histamin, metakolin, napor, sumporni dioksid, hladni zrak i sl.) te stanovite protuupalne učinke (smanjenje hiperaktivnosti traheobronhalnog stabla) radi čega je uvršten u osnovne lijekove za astmu. Lijek se dobro podnosi, a pri višim dozama pojavljuju se nuspojave kao u drugih  $\beta_2$ -agonista (tremor, tahikardija, palpitacije, glavobolja, hipokalemija). *Salmeterol* se ne rabi u akutnoj astmi, a u liječenju kronične, stabilne astme ne propisuje se kao monoterapija, nego uvijek u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidima.

*Teofilini* relaksiraju glatke mišiće bronha, a imaju i umjeren protuupalni učinak. Mehanizam djelovanja nije potpuno poznat. Često se navodi neselektivna inhibicija fosfodiesteraze, no sigurno je da inhibira intracelularno oslobađanje kalcija, smanjuje permeabilnost krvnih žila te inhibira odgovor na alergene. *Aminofilin* (teofilin etilendiamin) najpopularniji je derivat teofilina. Dostupan je u obliku intravenskih i intramuskularnih injekcija, supozitorija te običnih i retard tableta. Suvremene smjernice preporučuju primjenu retard tableta kao dodatne osnovne terapije astme, uz inhalacijske kortikosteroide. Ostale pripravke treba izbjegavati. Iznimka su ev. intravenske injekcije koje se primjenjuju u akutnoj astmi. Teofilin ima usku terapijsku širinu, a bronhodilatacijsko djelovanje upravo je proporcionalno serumskoj koncentraciji. Nuspojave teofilina su tahikardija, palpitacije, aritmije, hipotenzija, anoreksija, mučnina, povraćanje, uznemirenost, nesаница i konvulzije.

*Antikolinergici*. Relaksiraju glatke mišiće blokadom muskarinskih kolinergičkih receptora. Njihova primjena u astmi opravdana je samo ako postoji dokaz veće djelotvornosti u odnosu na simpatomimetike. Mogu blokirati refleksni bronhospazam zbog gastroezofagealnog refleksa ili udisanja iritansa. U Hrvatskoj je registriran neselektivni inhalacijski antagonist muskarinskih receptora, parasimpatikolitik *ipratropij bromid*.

*Kortikosteroidi* su najdjelotvorniji protuupalni lijekovi u astmi. Među brojnim protuupalnim učincima treba istaknuti inhibiciju nakupljanja upalnih stanica, njihove aktivacije, blokadu sinteze upalnih medijatora, atezijskih molekula i leukotrijena. U akutnoj astmi primjenjuju se sustavno (peroralno i venski), a u kroničnoj inhalacijskim putem. Inhalacijski kortikosteroidi (ICS) blokiraju kasnu alergijsku reakciju, a tijekom dugotrajne primjene postupno smanjuju hiperreaktivnost bronha. Redovita primjena u svim trajnim oblicima astme sprječava egzacerbacije, smanjuje potrebu za bolničkim liječenjem i uporabom simptomatskih lijekova te smrtnost od astme. U Hrvatskoj su registrirani *beklometazon dipropionat* (*Becotide* i *Gnasion*, *PLIVA*), *flutikazon propionat* i *budezonid*. Dnevna doza *beklometazona* iznosi od 200 do 1000  $\mu\text{g}$  (4 do 20 udaha u 3-4 dnevne doze), a raspon dnevne doze *flutikazona* je od 100 do 1000  $\mu\text{g}$

u dvije dnevne doze. Rijetko je potrebno više od 500  $\mu\text{g}$  *flutikazona*. Tada se preporučuje uvođenje drugoga protuupalnog lijeka. Kod uvođenja *budezonida* preporučuje se 800-1600  $\mu\text{g}$ , a kasnije 800  $\mu\text{g}$ . 400  $\mu\text{g}$  inhalacijskog *beklometazona* ima glukokortikoidno djelovanje kao 7,5 mg prednizolona per os. *Beklometazon* i *budezonid* uzimaju se inhalacijom sa MDI, dok se flutikazon pojavljuje kao MDI i DPI u velikom broju različitih doza lijeka. Lokalne nuspojave ICS-a su promuklost i kandidijaza usta i ždrijela, što se može izbjeći grgljanjem vode nakon inhalacije lijeka. Simptomatska kandidijaza liječi se topičkom antimikotičkom terapijom. Sustavne nuspojave (supresija adrenalne aktivnosti) pri preporučenim su dozama vrlo rijetke.

*Antagonisti leukotrijenskih receptora* (antileukotrijeni). Često se nazivaju lijekovima koji modificiraju učinke leukotrijena jer neki lijekovi te skupine ne djeluju na razini leukotrijenskih receptora, nego inhibiraju 5-LO. U nas je registriran antagonist leukotrijenskih receptora *montelukast*. Radi se o peroralnom pripravku, tabletama od 5 i 10 mg koje se uzimaju jedanput na dan. *Montelukast* se ubraja u osnovne lijekove, a po protuupalnom učinku sličan je niskim dozama inhalacijskih glukokortikoida. *Montelukast* se može propisati umjesto niskih doza ICS-a u blagoj trajnoj astmi ili uz ICS u umjerenj i teškoj trajnoj astmi, osobito ako su fizički napor i/ili aspirin dominantni pokretači egzacerbacija.

*Kromoni* se primjenjuju profilaktički, inhalacijskim putem. Smatra se da inhibiraju oslobađanje upalnih medijatora, ublažavaju ranu i kasnu alergijsku reakciju te smanjuju hiperreaktivnost bronha. U nas je registriran *natrijev kromoglikat*. Propisuje se kao trajna protuupalna terapija, osobito u djece, i to kao zamjena za niske doze inhalacijskih glukokortikoida.

*Liječenje stabilne astme*. U stabilnoj astmi lijekovi se primjenjuju inhalacijskim putem. U sasvim blagim oblicima bolesti dostatan je  $\beta_2$ -agonist kratkog djelovanja po potrebi ili preventivno. Ako je potreba za ovim lijekom trajno veća od dvije inhalacije na tjedan, nužno je uvesti osnovni lijek koji se u pravilu uzima redovito, ne kraće od nekoliko mjeseci. Procjena potrebe uvođenja osnovnog lijeka zahtijeva pažljivo otkrivanje simptoma aktivne kronične upale u dišnim putovima. Nepravodobno uvođenje osnovne terapije pogoduje razvoju trajnih strukturnih promjena u plućima (remodeliranje). Prednost uvijek treba dati ICS. Zamjene malim dozama ICS u djece su kromoglikat ili montelukast, a u odraslih retard teofilin ili montelukast. GINA smjernice napominju mogućnost niže razine kontrole astme pri prijelazu s niskih doza ICS na druge osnovne lijekove.

U umjerenj i teškoj trajnoj astmi u liječenje se dodaje, uz ICS,  $\beta_2$ -agonist dugog djelovanja (*salmeterol*). Odnedavno su dostupne i kombinacije ICS i  $\beta_2$ -agonista dugog djelovanja, *salmeterol+flutikazon* (registriran u Hrvatskoj) i *formoterol+budezonid*, što pojednostavnjuje liječenje težih oblika bolesti. Terapijske zamjene ovoj kombinaciji su (vidi tablicu 1) kombinacija ICS s retard teofilinom, peroralnim  $\beta_2$ -agonistom, antileukotrijenom

ili podvostručenje doze ICS-a. U bolesnika koji usprkos maksimalnoj inhalacijskoj terapiji imaju značajne simptome nužni su i peroralni kortikosteroidi. U tim slučajevima potrebno je utvrditi ev. pridruženu bolest koja pogoršava tijek astme (npr. sinusitis) te pažljivo provjeriti način uzimanja inhalacijskih lijekova.

Među lijekovima od kojih se u bližoj budućnosti može očekivati bolja kontrola astme valja spomenuti *omalizumab*, monoklonsko antitijelo protiv IgE (supkutane injekcije svakih 14 dana), selektivne antagoniste izoenzima difosfoesteraze te selektivne antikolinergike (*tiotropij*).

## Literatura

1. DRUCE HM. Allergic and non allergic rhinitis. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, ed. *Allergy, Principles and Practice*. St. Louis: Mosby, 1998: 1105-16.
2. Iwens P, Clement PAR. Sinusitis in allergic patients. *Rhinology* 1994;32:65-7.
3. SIMONS FE. Allergic rhinobronchitis: The asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:534-40.
4. KAPSALI T, HOROWITZ E, TOGIAS A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatic. *Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S138.
5. SETTIPANE R, HAGY G, SETTIPANE G. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: A 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21-5.
6. HALPERN M, RICHNER R, TOGIAS A, GUO C, De LISSOVOY G. Allergic rhinitis may increase asthma costs. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A860 (abstract).
7. TUDORIĆ N. Respiratorni lijekovi. U: Vrhovac B. ur. *Novosti u području lijekova - racionalna farmakoterapija*. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 1998: 31-5.
8. CAUWENBERGE et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:116-34.
9. FROSSARD N, WALSH GM. Comparing the H1 profile of second-generation of antihistamines. *Allergy* 2000;55: 40-5.
10. HENZ BM. The pharmacological profile of desloratadine: a review. *Allergy* 2001; 56: 7-13.
11. FOKKENS WJ, GODTHELP T, HOLM AF, BLOM H, KLEINJAN A. Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. *Allergy* 1997; 52 (Suppl 36): 29-32.
12. Allergic rhinitis and its impact on asthma, ARIA Workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001;101(Suppl 5).
13. BUSSE WW, HOREITZ RJ, REED CE. Asthma, definition and pathogenesis. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW. ed. *Allergy, Principles and Practice*. St. Louis: Mosby, 1998: 838-58.
14. LEATHERMAN J, INGRAM RH Jr. Asthma. In: Rubenstein E, Federman DD, ed. *Pulmonary Medicine*, New York, Scientific American Inc., 1995, 14, II: 1-21.
15. O'BYRNE PM. Airway hyperresponsiveness. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, ed. *Allergy, Principles and Practice*, St. Louis: Mosby, 1998: 859-68.
16. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, NHLBI/WHO Workshop Report. NIH Publication No. 95-3659, Bethesda, Maryland, January 1995.