



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

Sanja Hromiš

**PROCENA EFIKASNOSTI KOMBINOVANE
ANTIINFLAMATORNE TERAPIJE U POSTIZANJU DOBRE
KONTROLE ASTME U ZAVISNOSTI OD NAVIKE PUŠENJA**

- Doktorska disertacija -

Mentor: Prof. dr Vesna Kuruc

Novi Sad, 2015

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD

KLJUČNA DOKUMENTACIJA

Redni broj:
RBR

Identifikacioni broj:
IBR

Tip dokumentacije: Monografska dokumentacija
TD

Tip zapisa: Tekstualni štampani materijal
TZ

Vrsta rada: Doktorska disertacija
VR

Autor: Prim. dr Sanja Hromiš
AU

Mentor: Prof. dr Vesna Kuruc
MN

Naslov rada: Procena efikasnosti kombinovane
antiinflamatorne terapije u postizanju dobre
kontrole astme u zavisnosti od navike pušenja
NR

Jezik publikacije: Srpski (latinica)
JP

Jezik izvoda: srpski / engleski
JI

Zemlja publikovanja: Srbija
ZP

Uže geografsko područje: Novi Sad
UGP

Godina: 2015.
GO

Izdavač: autorski reprint
IZ

Mesto i adresa:	Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
MA	
Fizički opis rada:	9 poglavlja, 140 stranica, 16 slika, 16 grafikona,
FO	39 tabela, 206 literaturnih navoda, 7 priloga
Naučna oblast:	Medicina
NO	
Naučna disciplina:	Pulmologija
ND	
Predmetna odrednica, ključne reči:	Astma, pušenje, glukokortikoidi, beta2-
PO	adrenergički agonisti, antagonisti leukotrijena, kvalitet života
UDK	616.248:613.84]-085.276
Čuva se:	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom
ČU	Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Republika Srbija
Važna napomena:	Nema
VN	
Izvod:	
IZ	

Uvod: Pušenje predstavlja jedan od najznačajnijih uzroka loše kontrole astme, zbog iritativnog dejstva duvanskog dima na disajne puteve i razvoja rezistencije na inhalatorne kortikosteroide. Stoga je pušače sa astmom često potrebno lečiti kombinovanom antiinflamatornom terapijom, iako je efikasnost ovakvog tretmana još uvek nedovoljno ispitana.

Cilj: utvrditi efikasnost kombinovane antiinflamatorne terapije: inhalatorni kortikosteroidi (ICS) u kombinaciji sa dugodelujućim beta2-adrenergičkim agonistima (DDBA) u odnosu na ICS u kombinaciji sa antagonistima leukotrijenskih receptora (ALTR) u postizanju dobre kontrole astme, poboljšanju kvaliteta života i plućne funkcije kod pušača u odnosu na nepušače sa astmom.

Metod: Pacijenti starosti od 18-50 godina sa astmom (≥ 6 meseci), FEV1 većim od 60%, podeljeni su u grupu nepušača –NP (N=60) i aktivnih pušača –PU ($\leq 2 \geq 15$ p/g i $\geq 10 \leq 40$ cigareta na dan; N=60). Obe grupe su randomizovane u jednu od dve, otvorene, terapijske grupe (ICS uz dodatak DDBA ili ALTR) u trajanju od 24 nedelje.

Rezultati: u svakoj od 4 randomizovane grupe (NP-DDBA, NP-ALTR, PU-DDBA, PU-ALTR) je bilo po 30 pacijenata. Tokom 24 nedelje, PU su imali lošije kontrolisanu astmu od NP ($p=0,02$), bez razlike između DDBA vs ALTR (0,677 vs 0,634). Konstantno dobru kontrolu astme (ACQ $<0,75$) tokom 24 nedelje je postiglo 48% NP i 32% PU ($p=0,094$), bez značajne razlike u odnosu na terapiju (DDBA vs

ALTR; $p=1,000$). NP su imali bolji kvalitet života od PU, ali razlika nije dostigla statističku značajnost ($p=0,056$)- Kod NP i kod PU u oba modaliteta lečenja (LABA, ALTR) je došlo do statistički značajne promene srednjeg skora AQLQ ($p<0,001$). Povećanje FEV1(%) je bilo statistički značajno i u grupi NP i u grupi PU ($p=0,001$ vs. $p=0,002$). Kod pacijenata lečenih DDBA povećanje FEV(%) je bilo na nivou $p=0,001$, dok je u grupu ALTR bilo na nivou $p=0,005$. Multivarijantnom analizom je utvrđeno da su nezavisni faktori postizanja dobre kontrole astme $BMI\geq 24$, nepušač, $FEV1\geq 90\%$, $ACQ\leq 2,2$ i $AQLQ\geq 4,2$

Zaključak: Kombinovana antiinflamatorna terapija je efikasnija kod NP u odnosu na PU, dok su u populaciji aktivnih pušača, oba dodatna leka (DDBA, ALTR) bila podjednako efikasna u poboljšanju kontrole astme, kvaliteta života i plućne funkcije.

Datum prihvatanja teme:

DP

Datum odbrane:

DO

Članovi komisije:

KO

Predsednik:

Član:

Član:

UNIVERSITY OF NOVI SAD
MEDICAL FACULTY NOVI SAD

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Document type:

Monographic publication

DT

Type of record:

Textual printed material

TR

Contents code:

Ph.D. Thesis

CC

Author:

Sanja Hromiš

AU

Mentor:

M.D., Ph.D. Vesna Kuruc

MN

Title:

TI

Language of text:

Serbian / Latin

LT

Language of abstract:

Serbian / English

LA

Country of publication:

Serbia

CP

Locality of publication:

Novi Sad

LP

Publication year:

2015.

PY

Publisher:

Author's reprint

PU

Publication place:

Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad

PP

Physical description:	9 chapters, 140 pages, 16 figures, 16 graphics,
PD	39 tables, 206 references, 7 annex
Scientific field	Medicine
SF	
Scientific discipline	Pulmonology
SD	
Subject, Key words	Asthma, Smoking, Glucocorticoids, Adrenergic
SKW	beta-2 Receptor Agonist, Quality of Life
UDC	616.248:613.84]-085.276
Holding data:	Library of Medical Faculty Novi Sad,
HD	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Republic of Serbia
Note:	None
N	
Abstract:	
AB	

Introduction: Smoking is one of the major causes of a bad asthma control, due to negative effects of the tobacco smoke on the airways and consequent resistance to inhalant corticosteroids. Smoking asthmatics should therefore often be treated with combined anti-inflammatory therapy, although the efficacy of this treatment regimen has not been completely examined yet.

Objective: To examine the efficacy of the combined anti-inflammatory therapy (ICS combined to LABA vs.LTRA) in achieving a good asthma control, better quality of life and improved lung function in smoking vs. nonsmoking asthmatics.

Method: The patients at 18-50 years of age with asthma (≥ 6 months), FEV1 > 60%, were subclassified into the group of nonsmokers –NS (N=60), and the group of active smokers - SM ($\leq 2 \geq 15$ p/g and $\geq 10 \leq 40$ cigarettes a day; N=60). Both groups were randomized into one of the two open therapy groups (ICS combined to DDBA or ALTR), receiving the selected treatment for 24 weeks.

Results: Any of the four randomized groups (NS-LABA, NS-LTRA, SM-LABA, SM-LTRA) consisted of 30 patients. During the 24-week period, SM had a worse control of their asthma than NS ($p=0.02$), but no difference was registered between DDBA vs. ALTR therapy subgroups (0.677 vs. 0.634). Over the 24-week period, a constantly good asthma control ($ACQ \leq 0,75$) was achieved by 48% of NS and 32% of SM ($p=0.094$), and no significant difference related to the applied therapy regimen (LABA vs. LTRA; $p=1.000$). NS had a better life quality than SM, but this difference remained statistically insignificant ($p=0.056$). Both the NS and the SM group in either treatment modality (LABA, ALTR) had a statistically significant

change of the AQLQ score ($p < 0.001$). FEV1 (%) improvement was statistically significant in both the NS and the SM group ($p = 0.001$ vs. $p = 0.002$). The LABA and LTRA treated patients had their FEV1 (%) improvement at the level of $p = 0.001$, and $p = 0.005$ respectively. The multivariate analysis has established the following independent factors of a good asthma control: $BMI \geq 24$, nonsmoker, $FEV1 \geq 90\%$, $ACQ \leq 2.2$, and $AQLQ \geq 4.2$.

Conclusion: The combined anti-inflammatory therapy is more efficient in NS than in SM asthmatics, while in the population of active smokers, both additional drugs (LABA, LTRA) were equally efficient in improving asthma control, life quality, and lung function.

Accepted on Scientific Board on:

AS

Defended:

DE

Thesis Defend Board:

DB

President:

Member:

Member:

Mojim roditeljima,
za nesebičnu požrtvovanost, podršku i ljubav ...

... i mojim ćerkama Leontini i Vasji,
za sve osmehe, sreću i radost koju mi donose.

SADRŽAJ

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA	2
KEYWORD DOCUMENTATION	5
1 UVOD.....	12
1.1 Definicija astme.....	13
1.2 Prevalenca i značaj astme.....	14
1.3 Patogeneza astme.....	19
1.4 Kontrola astme.....	22
1.5 Inhalatroni kortikosteroidi u terapiji astme.....	28
1.5.1 Mehanizam dejstva kortikosteroida.....	28
1.5.2 Glukokortikoidni receptori.....	28
1.5.3 Klasičan model glukokortikosteroidne aktivnosti.....	30
1.5.4 Efikasnost kortikosteroida u supresiji inflamacije disajnih puteva...33	
1.5.5 Mehanizmi steridne rezistencije.....	34
1.6 Dugodelujući beta2 adrenergički agonisti u terapiji astme.....	37
1.6.1 Mehanizam dejstva β 2 adrenergičkih agonista.....	37
1.6.2 Uloga dugodelujućih beta2 adrenergičkih agonista u restituciji kortikosteroidne rezistencije.....	38
1.7 Antagonisti leukotrijenskih receptora u terapiji astme.....	39
1.7.1 Sinteza leukotrijena.....	39
1.7.2 Leukotrijenski receptori.....	41
1.7.3 Oslobođanje leukotrijena u astmi.....	42
1.7.4 Antagonisti leukotrijenskih receptora.....	44
1.8 Pušenje i astma.....	45
1.8.1 Uvod.....	46
1.8.2 Hemijska i farmakološka svojstva duvanskog dima i nikotina.....	48
1.8.3 Uticaj pušenja na astmu.....	51
2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE REZULTATA.....	55
3 ISPITANICI, MATERIJAL I METODE.....	56
3.1 Ispitanici i način izbora uzorka.....	56
3.2 Metodologija rada.....	58
3.3 Ustanova u kojoj je izvedeno istraživanje.....	60
4 STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....	62

5	REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	63
5.1	Demografske karakteristike pacijenata.....	64
5.2	Upitnik za kontrolu astme.....	66
	(Asthma Control Questionnaire - ACQ).....	66
5.3	Upitnik kvaliteta života u astmi (Mini- AQLQ).....	73
5.4	Spirometrijsko ispitivanje plućne funkcije.....	79
5.5	Simptomi bolesti.....	85
5.6	Pogoršanja astme.....	86
5.7	Disajni šum.....	87
5.8	Univarijantna analiza kontrole astme tokom 24 nedelje.....	88
5.9	Multivarijantna analiza kontrole astme tokom 24 nedelje.....	91
6	DISKUSIJA.....	94
6.1	Kontrola astme.....	94
6.2	Pogoršanja astme.....	104
6.3	Simptomi astme.....	107
6.4	Kvalitet života.....	108
6.5	Plućna funkcija.....	111
7	ZAKLJUČCI.....	115
8	SKRAĆENICE I PRILOZI.....	116
9	LITERATURA.....	124

1 UVOD

Konzumiranje duvanskih proizvoda predstavlja jedan od najznačajnijih preventabilnih faktora rizika morbiditeta i preranog mortaliteta uopšte ⁽¹⁾. Uprkos intenzivnim antipućačkim kampanjama, upotreba duvanskih proizvoda je i dalje u stalnom porastu, uglavnom zbog njegove sve veće potrošnje u nisko i srednje razvijenim zemljama ⁽²⁾. Prevalenca aktivnih pušača kod adolescenata i odraslih obolelih od astme je iznenađujuće visoka i približava se prevalenci u opštoj populaciji. Istraživanje sprovedeno od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) pokazuje da pušači čine 23,5% ukupne svetske populacije, odnosno 23,3% obolelih od astme ⁽³⁾. Ovaj podatak je naročito zabrinjavajući kada se uzme u obzir činjenica da pušenje predstavlja značajan faktor rizika loše kontrole astme ⁽⁴⁾ obzirom da pušači imaju više simptoma ⁽⁵⁾, lošiju plućnu funkciju, smanjen kapacitet difuzije, izraženiju hiperinflaciju pluća, izmenjen inflamatorni odgovor pluća ⁽⁶⁾, češća pogoršanja i povećan mortalitet udružen sa astmom ⁽⁷⁾. Danas se zna da pušenje nije samo navika užitka, već bolest zavisnosti klasifikovana pod šifrom F.17 Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) ⁽⁸⁾. Prestanak pušenja je udružen sa razvojem fizičkih i emocionalnih apstinencijalnih kriza i veoma visokom stopom relapsa. S'toga, pušenje danas treba posmatrati kao komorbiditet astme koji ima značajan uticaj na njen tok i ishod.

Uticaj pušenja na efikasnost antiinflamatorne terapije astme nije dovoljno poznat, uglavnom zbog čestog izostavljanja pušača iz placebo kontrolisanih, randomizovanih studija. Naime, sprovođenje ovih studija zahteva isključivanje svih faktora koji utiču na relevantnost ispitivanja, zbog čega je u ova istraživanja moguće uključiti svega 5% „real life“ pacijenata ^(9, 10). Nejasan uticaj pušenja na terapiju i poteškoće u diferencijaciji astme i hronične opstruktivne bolesti pluća doveli su do toga da pušenje predstavlja jedan od osnovnih isključujućih kriterijuma u studijama koje ispituju astmu. Veće interesovanje za ovu grupu pacijenata se javilo tek početkom ovog veka, kada su subanalize pojedinih studija pokazale da loša kontrola astme kod pušača može biti posledica smanjene efikasnosti inhalatnih kortikosteroida (ICS). U jednoj od prvih studija posebno dizajniranih za pušače sa astmom, istaknuto je da primena kombinovane antiinflamatorne terapije ICS i ksantina može biti znatno efikasnija od pojedinačne primene ovih lekova ⁽¹¹⁾, dok su u studiji Lazarusa ⁽¹²⁾ antagonisti leukotrijenskih receptora (LTRA) pokazali veću efikasnost u poboljšanju plućne funkcije u odnosu na ICS. Novija istraživanja pokazuju da kombinovana terapija ICS i beta2-adrenergičkih agonista (LABA) ima pozitivan efekat u poboljšanju plućne funkcije i redukciji bronhijalne hiperreaktivnosti.

Ostala su međutim otvorena pitanja; da li je primenom kombinovane terapije kod pušača moguće postići iste rezultate lečenja kao i kod nepušača i koji od mogućih kombinovanih modaliteta lečenja pokazuje najbolji terapijski odgovor? Rezultati budućih istraživanja će obezbediti primenu optimalnog tretmana u ovoj specifičnoj populaciji astma pacijenata i sprečiti njihovo prekomerno lečenje u svrhu postizanja nemogućih ciljeva.

1.1 Definicija astme

Reč astma potiče od Grčke reči „aazein“ koja označava kratak dah, disanje na otvorena usta ili oštro disanje. Sam termin je prvi upotrebio Hipokrat u svom čuvenom rukopisu „Corpus Hippocratucum“ za opis pacijenata koji imaju nedostatak vazduha, nezavisno od njegovog uzroka. U XIX veku Henry Hyde Salter je redefinisano njeno značenje i opisao astmu kao bolest u kojoj se smenjuju paroksizmi otežanog disanja specifičnog karaktera sa intervalima zdravog disanja ⁽¹³⁾. Prva definicija astme koja je obuhvatila kliničku opservaciju sa patološkim i patofiziološkim zbivanjima je objavljena u prvom izdanju knjige: „Principles and Practice of Medicine“ 1892. godine od strane Sir William Osler, oca savremene medicine i jednog od tri osnivača "The John Hopkins Medical School" u Baltimoru (SAD) ⁽¹⁴⁾.

Danas se astma opisuje kao često, hronično respiratorno oboljenje koje se manifestuje ponavljanim epizodama zviždanja u grudima, nedostatka vazduha, stezanja u grudima i kašlja i varijabilnom ekspiratornom opstrukcijom disajnih puteva. Simptomi i opstrukcija su često uzrokovani spoljnim činiocima kao što su fizički napor, ekspozicija iritansima ili alergenima, meterološke varijacije i virusne infekcije, a mogu isčeznuti spontano ili pod dejstvom lekova ili mogu uzrokovati nastanak teških, životno ugrožavajućih pogoršanja. Bolest karakteriše hronična inflamacija disajnih puteva i bronhijalna hiperreaktivnosti na dejstvo indirektnih i direktnih stimulansa. Ove karakteristike astme obično perzistiraju i u odsustvu simptoma i u slučaju postojanja normalnih nalaza plućne funkcije, ali mogu i isčeznuti nakon odgovarajućeg lečenja.

Prema poslednjem konsenzusu Globalne inicijative za lečenje i prevenciju astme (GINA), baziranom na tipičnim karakteristikama astme koje omogućavaju njeno diferenciranje u odnosu na ostale plućne bolesti, a istovremeno uzimajući u obzir širok spektar patofizioloških i kliničkih manifestacija bolesti, definicija astme glasi:

„Astma je heterogena bolest koju obično karakteriše hronična inflamacija disajnih puteva. Bolest je definisana istorijom respiratornih simptoma kao što su zviždanje u

grudima, otežano disanje, nedostatak vazduha i kašalj. Simptomi su promenljivog intenziteta i vremena javljanja i udruženi su sa varijabilnom ekspiratornom opstrukcijom disajnih puteva⁽¹⁵⁾.

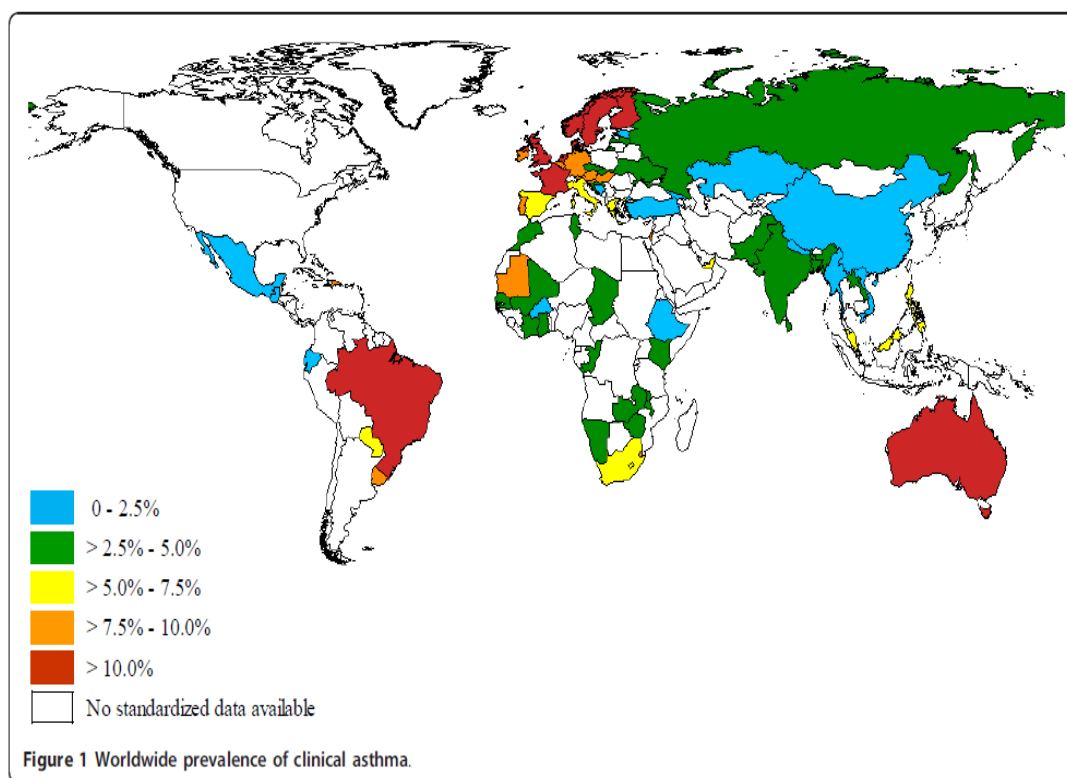
Nastanak astme je strogo uslovljen genetskom predispozicijom, dok je prevalenca u određenoj populaciji determinisana faktorima spoljne sredine. Najsnažniji genetski predisponirajući faktor je sklonost prekomerne produkcije specifičnih IgE antitela na opšte aeroalergene (spoljašnje i unutrašnje), a faktori spoljne sredine koji imaju najveći uticaj na njeno ispoljavanje su virusne respiratorne infekcije, pušenje, zagađenost vazduha, lekovi i stres. Veoma je važno razlikovati hroničnu inflamaciju disajnih puteva, koja čini prirodan tok bolesti od akutnih egzacerbacija uslovljenih neadekvatnim lečenjem i/ili izloženošću alergenima i iritansima⁽¹⁶⁾.

1.2 Prevalenca i značaj astme

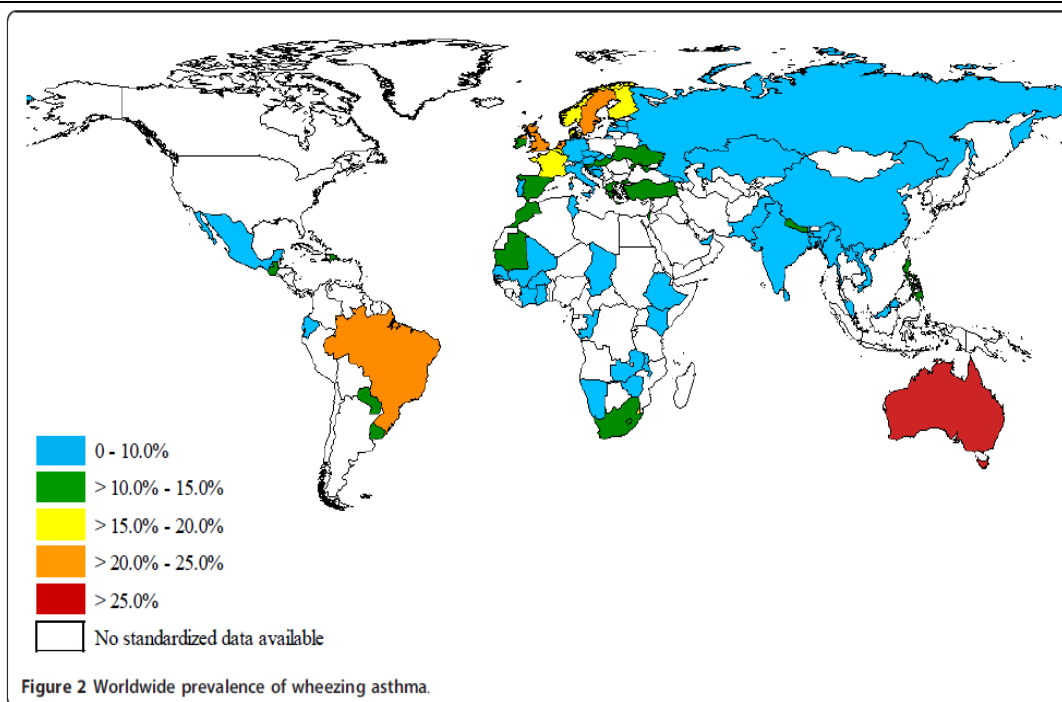
Astma predstavlja najčešću hroničnu bolest dece i adolescenata i jednu od najčešćih hroničnih bolesti adultnog doba⁽¹⁷⁾. Tačna prevalenca bolesti nije poznata, a njena procena je teška zbog neujednačene definicije astme u različitim epidemiološkim istraživanjima. Naime, registrovanje pacijenata na osnovu prisustva objektivnih markera oboljenja (npr. bronhijalne hipereaktivnosti) nije pogodno za veće, internacionalne studije; prisustvo simptoma bolesti kao dokaza njenog postojanja je prihvatljiva alternativa, ali treba imati na umu da su oni veoma varijabilni, neujednačeni i nespecifični pa ih je teško pojednostaviti i jasno definisati, dok je procena na osnovu postavljene dijagnoze zavisna od opremljenosti respiratornih jedinica, edukacije lekara i dostupnosti zdravstvene zaštite⁽¹⁸⁾. Tri najveće internacionalne studije koje su ispitivale prevalencu astme su (i) Evropsko ispitivanje respiratornog zdravlja ili ECRHS (engl. European Community Respiratory Health Survey), (ii) GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network of Excellence) studija i (iii) Studija sprovedena u okviru Ispitivanja svetskog zdravlja (WHS, engl. The World Health Survey). U ECRHS istraživanju koje je sprovedeno većim delom u zemljama zapadne Evrope od 1991–1994. godine, prevalenca astme je procenjena u adultnoj populaciji starosti od 20–44 godine na osnovu simptoma bolesti, pogoršanja astme i upotrebe lekova⁽¹⁹⁾. GA²LEN studija je sprovedena u 12 Evropskih zemalja na preko 52.000 ispitanika starosti između 18–75 godina sa osnovnim ciljem da se proceni prevalenca astme i njene udruženosti sa hroničnim rinosinuzitisom⁽²⁰⁾. Ispitivanja svetskog zdravlja (WHS) je organizovano od strane SZO u period od 2002. do 2003. godine kao multicentrično, najveće do danas istraživanje. Prevalenca je

procenjivana na osnovu upitnika koje je popunilo 177.496 osoba, starosti između 18 i 45 godina u 70 zemalja sveta (od ukupno 192 članice SZO) ^(3,21). Prema ovom istraživanju, procenjena prevalenca astme na osnovu dijagnoze bolesti postavljene od strane lekara je iznosila 4,3% (95% CI: 4,2-4,4) ili 4,5% kada se koristila manje striktna definicija (95% CI: 4,4-4,6), odnosno 8,6% kada je kao kriterijum korišćeno prisustvo simptoma bolesti u poslednjih 12 meseci. Istraživanje je pokazalo da distribucija obolelih u svetu nije jednaka, a najveća prevalenca je zabeležena u Australiji, Severnoj i Zapadnoj Evropi i Brazilu (grafikoni). Treba, međutim istaći da su ova istraživanja sprovedena pre više od 10 godina, zbog čega postoji mogućnost da su ovi podaci danas samo delimično tačni.

Novo istraživanje koje treba da obuhvati celokupnu populaciju se priprema od strane Globalne mreže za astmu (GAN- Global Asthma Network). Očekuje se da će ovo istraživanje upotpuniti postojeće podatke, kao npr. podatke o prevalenci astme kod pacijenata starije životne dobi o kojem danas malo znamo, najviše zbog poteškoća u odvajanju astme od drugih respiratornih bolesti.

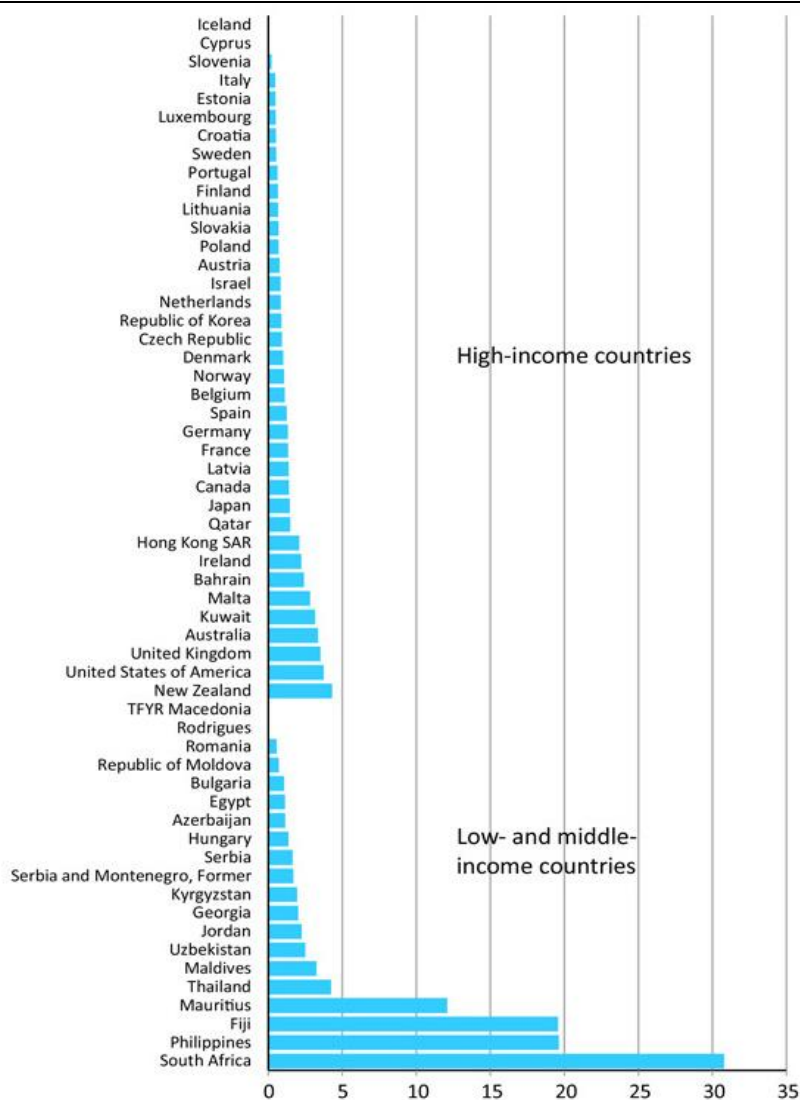


Slika 1. Prevalenca astme na osnovu dijagnoze postavljene od strane lekara prema WHS istraživanju ⁽²²⁾



Slika 2. Prevalenca astme na osnovu respiratornih simptoma prema WHS istraživanju ⁽²²⁾

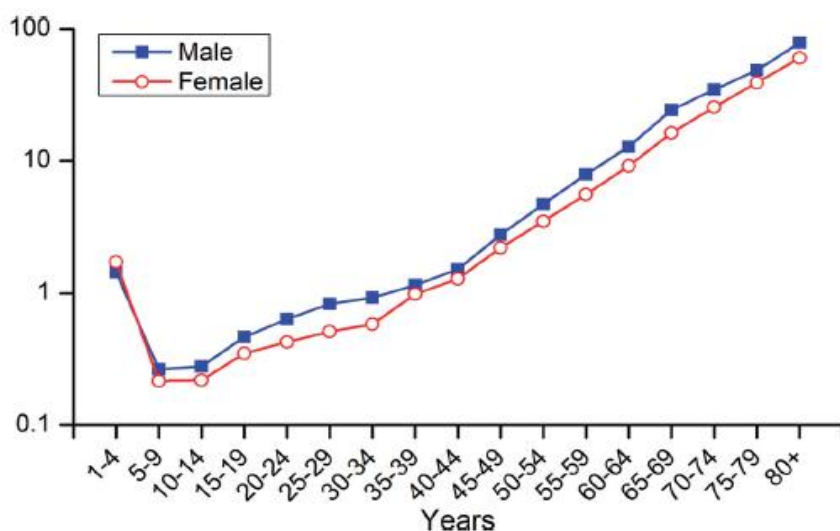
Ukoliko pretpostavimo da je ranija procena prevalencije astme tačna i nju projektujemo na aktuelno procenjenju populaciju zemlje od oko 7 milijardi ljudi, dobio bismo da danas u svetu ima negde oko 315 miliona obolelih. Ukoliko procenu prevalencije izvršimo na osnovu individualno prijavljenih simptoma bolesti, čime obezbeđujemo da se procena proširi i na nedijagnostikovane pacijente, dobijemo ukupan broj obolelih od oko 625 miliona ⁽²²⁾. Zabrinjava podatak da je gotovo polovina obolelih (49,7%) imala barem jednu epizodu zviždanja u grudima u poslednjih 12 meseci, a da jedna petina dijagnostikovanih nikada u svom životu nije dobila lek za lečenje astme ⁽²²⁾.



Slika 3: Stopa mortaliteta standardizovana prema dobi, starosti 5-34 godine, 2001–2010. U zemljama koje posebno registruju astmu kao uzrok smrti. (Izvor: WHO Detailed Mortality Database, February 2014.)

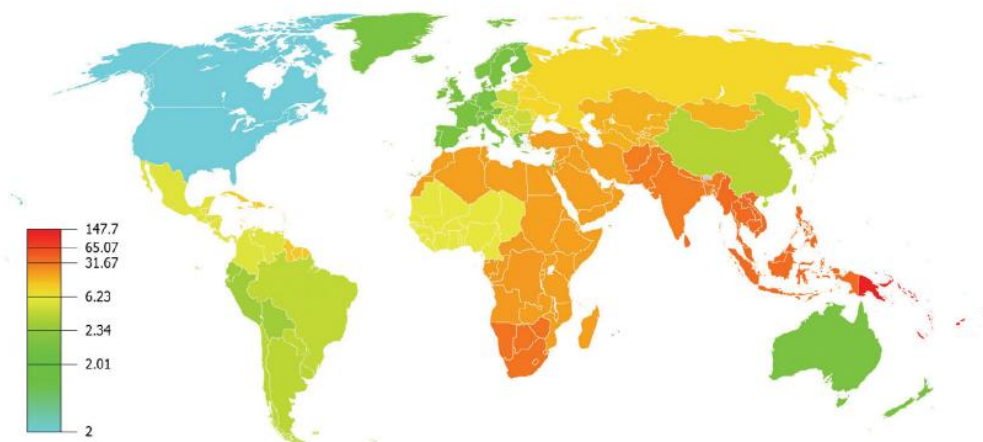
Astma u velikoj meri doprinosi ukupnom morbiditetu nacije i umanjenju kvaliteta života obolelih. Direktni troškovi lečenja pacijenata sa astmom su veoma visoki, a ništa manje značajni nisu ni indirektni troškovi koji nastaju kao posledica gubitka radnih i školskih dana (diability-adjusted life years – DALYs), invaliditeta ili prerane smrti ⁽²³⁾. Procenjuje se da broj astma DALYs iznosi oko 15 miliona godišnje, što je komparabilno sa DALYs kod šećerne bolesti, ciroze jetre ili šizofrenije ⁽¹⁸⁾. Prema podacima ECRHS studije, znatno veći morbiditet udružen sa astmom imaju gojazni pacijenti, pušači, pacijenti sa oštećenom plućnom funkcijom, hroničnim kašljem kao i žene bez dokazane atopije ⁽¹⁹⁾.

Astma je bolest sa relativno malom smrtnošću, prema procenama učestvuje sa manje od 1% u svim uzrocima smrti. Ipak, stopa mortaliteta veoma varira među starosnim grupama znatan eksponencijalni porast kod obolelih u starijem životnom dobu. Nešto viša stopa zabeležena je kod muškog pola i to u svim starosnim kategorijama (Slika 4.).



Slika 4. Globalna stopa mortaliteta astme /100000 stanovnika u odnosu na godine (podaci dobijeni iz Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Lancet 2012; 380:2197-223) ⁽²⁴⁾

Važno je napomenuti da stopa mortaliteta veoma varira i u odnosu na različita geografska područja. U 2010. godini, najviša stopa je zabeležena u Okeaniji, južnoj i istočnoj Aziji i centralnoj i istočnoj Africi, a najniža u Australiji, Evropi i Severnoj i Južnoj Americi (Slika 5).



Slika 5. Smrtnost astme kod muškaraca /100000 stanovnika (podaci iz Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Lancet 2012;380:2095-128) ⁽²⁴⁾

Premda se u poslednje dve decenije beleži pad globalne stope mortaliteta astme sa 25/100.000 na 13/100.000 kod muškaraca i sa 17/100.000 na 9/100.000 kod žena, ostaje činjenica da se većina smrtnih ishoda mogla prevenirati primenom pravovremenog i adekvatnog lečenja. Tendencija opadanja je pristna u svim delovima sveta, a najveća je u Australiji i Novom Zelandu.

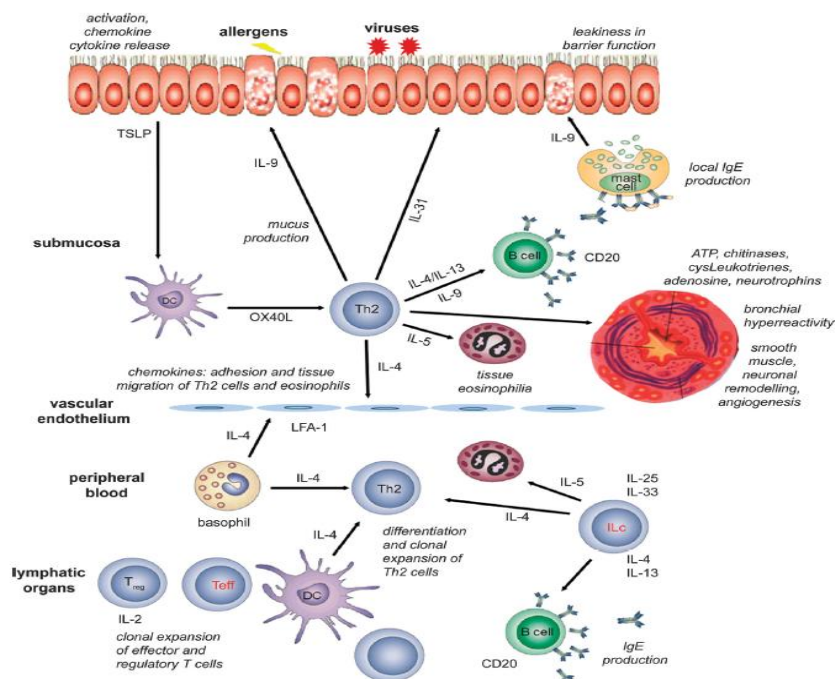
1.3 Patogeneza astme

Astma je hronično inflamatorno oboljenje disajnih puteva uslovljeno razvojem kompleksnih patogenetskih mehanizama koji dovode do infiltracije i aktivacije zapaljenskih ćelija, oslobađanja potentnih medijatora i remodelovanja. Kod većine pacijenata inflamacija nastaje kao posledica aktivacije Th2 limfocita, dok su molekularni i celularni mehanizmi „non-Th2“ udružene inflamacije još uvek slabo definisani. Tipičan primer Th2 indukovane zapaljenske reakcije je hipersenzitivna reakcija tipa I. Ova reakcija je uslovljena atopijskom genetskom predispozicijom i sposobnošću antigena da prođe kroz epitelnu barijeru i ostvari kontakt sa ćelijama urođenog i stečenog imuniteta. Najčešće se radi o aeroalergenima od kojih su većina hidrosolubilni proteini (poleni trave, korova i drveća) dok drugi (dermatofagoides) imaju proteolitičko dejstvo koje im olakšava prodor u prethodno intaktnu sluznicu ⁽²⁵⁾. Osim toga, najnovija istraživanja pokazuju da je epitel sluznice bronha kod pacijenata sa astmom morfološki izmenjen u vidu intrinzičko nedovoljno formiranih međućelijskih veza („tight junctions“), a ova nedovoljno jaka fizička barijera dodatno olakšava penetraciju ne samo alergena već i virusa, polutanasa i drugih stranih čestica ⁽²⁶⁾. Danas se smatra da epitelne ćelije imaju centralnu ulogu u nastanku i održavanju hronične inflamacije, zbog toga što njihova aktivacija i oštećenje dovode do oslobađanja velikog broja medijatora, od kojih su najznačajniji: hemotaksični faktori, u prvom redu RANTES i eotaksin, citokini kao što su IL-25, IL-33 i stromalni timični limfoprotein (TSLP) ^(27,28). Oslobođeni medijatori dovode do aktivacije dendritskih ćelija (DC) koje preuzimaju alergene, prezentuju ih T limfocitima u sklopu MHC molekula klase II ⁽²⁹⁾. U prisustvu TSLP i IL-4, zrele DC ekspimiraju na svojoj površini ligand OX-40 koji stimuliše diferencijaciju naivnih T limfocita u Th2 ćelije i njihovu klonsku ekspanziju. Th2 limfociti predstavljaju veoma važan izvor Th2 citokina kao što su: IL-4, IL-5 i IL-13, bez čijeg prisustva nema daljeg razvoja alergijske inflamacije (Slika 6). Do skora se smatralo da IL-13 sintetišu isključivo Th2 ćelije stečenog imuniteta. Skoro su, međutim pronađene nove ćelije urođenog imuniteta nazvane nuociti, čija je infiltracija stimulisana IL-33 (većinom delom) i IL-25

^(30, 31). Nuociti predstavljaju potentni izvor IL-13 i mogu direktno indukovati bronhijalnu hiperreaktivnost (BHR) u odsustvu CD4 (+) T ćelija ⁽³²⁾.

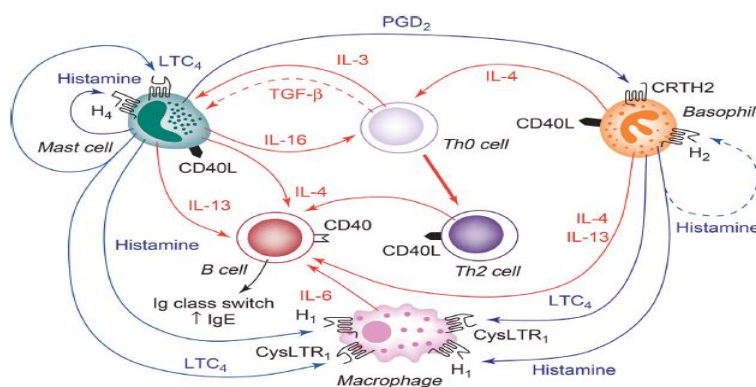
Zahvaljujući sinergističkom dejstvu IL-4 i IL-13 na B limfocite, dolazi do promene izotipa teškog IgM lanca i produkcije specifičnih IgE antitela (sIgE) koji se vezuju za površinu mastocita i bazofila preko visokoafinitetnih receptora (FcεRI), kao i za površinu monocita, eozinofila, DC, Lagerhansovih ćelija i trombocita preko niskoafinitetnih FcεRII (CD23) receptora.

Ponovni prodor alergena u senzibilisanu sluznicu dovodi do unakrsnog povezivanja dve susedne alfa subjedinice Fab fragmenata FcεRI, dolazi do prenosa signala preko ITAM (tirozin aktiviran receptor ćelijskog prepoznavanja) koga čine β i γ receptorska subjedinica (zajedno sa tirozinom i leucinom) i aktivacije efektornih ćelija. Disajni putevi su veoma bogati mastocitima koji predstavljaju primarne efektorne ćelije, kao i bazofilima koji se regrutuju u bronhijalnu mukozu iz periferne krvi. Ove ćelije oslobađaju veliki broj različitih medijatora (Slika 7.) kao što su (i) vazoaktivni amini (histamin, proteaza, proteoglikani) iz preformiranih granula (ii) hemokini (CXC-hemokinski ligand-8, CXCL10, CCL2, CCL4, CCL5), (iii) leukotrijeni, prostaglandini, tombaksan, faktor aktivacije trombocita i (iv) neuropeptidi (supstanca P i neurokin A) ⁽³³⁾. Promene nastaju za samo nekoliko minuta i dovode do vazodilatacije, povećanja vaskularne permabilnosti, regrutacije inflamatornih ćelija, bronhokonstrikcije i povećane produkcije mukusa ⁽³⁴⁾.



Slika 6. Patogeneza astme. Objašnjenje dato u tekstu. DC: dendrićna ćelija; MHC klasa II: glavni kompleks tkivne podudarnosti; TCR: T-ćelijski receptor; FcεRI receptor visokog afiniteta za IgE; INFγ: interferon gama; TNF: faktor nekroze tumora; SCF: faktor stem ćelija (KIT ligand) ⁽³⁵⁾

Nekoliko sati nakon inicijalnog odgovora dolazi do influksa zapaljenskih ćelija i oslobađanja velikog broja citokina koji imaju važnu ulogu u održanju hronične inflamacije, tako npr. IL-3 i GM-CSF omogućavaju saturaciju mastocita i regrutaciju bazofila, IL-4 i IL-13 diferencijaciju B Ly., IL-5 hemotaksiju eozinofila, a IL-9 sekreciju mukusa. Oslobođeni medijatori upravljaju zapaljenskim odgovorom i uslovljavaju razvoj hronične inflamacije.



Slika 7. Centralna uloga mastocita i bazofila u razvoju astme. Objašnjenje dato u tekstu ⁽³⁶⁾

Virusne ili bakterijske infekcije doprinose razvoju astme zahvaljujući aktivaciji ćelija urođenog imuniteta kao što su makrofagi ili prirodno-ubilačke ćelije („natural killer“ NK) i aktivaciji Th1 i Th17 limfocita. IL-17, koga proizvode aktivirani Th-17, ima snažan hemotaksičan efekat na neutrofile dovodeći do njihovog nakupljanja u submukozi što se povezuje sa težim oblicima astme i kortikosteroidnom rezistencijom⁽³⁷⁾

Razvoj alergijske inflamacije je moguć samo u slučaju postojanja uspešne supresije protektivnih medijatora. Grupa T-regulatornih ćelija (Treg) igra važnu ulogu u regulaciji imunog odgovora. CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg nastaju u timusu (natural T cell; nTregs) i čine 5-10% svih CD4⁺ limfocita. Ove ćelije imaju specijalizovanu ulogu kontrole urođenog i stečenog imunog odgovora⁽³⁸⁾. Periferne regulatorne T ćelije CD4⁺Foxp3⁺ (iTregs) imaju funkciju supresije proliferacije naivnih T ćelija na periferiji, a kapacitet ove supresije zavisi od direktnog ćelija-ćelija odgovora. Ekspresija treće vrste Treg ćelija zavisi od antigenske stimulacije. U odnosu na vrstu citokina koje sekretuju mogu se podeliti na; tip 1 Treg (Tr1) koje sekretuju veliku količinu IL-10 i malu količinu TGF- β (transformišući factor rasta β) i tip 3 Treg (Th3) koje sekretuju veliku količinu TGF- β . IL-10 je glavni inhibični citokin koji dovodi do smanjene ekspresije Fc ϵ RI na mastocitima i redukcije IgE zavisne aktivacije mastocita, inhibicije aktivacije i preživljavanje eozinofila i supresije aktivacije limfocita blokadom kostimulatornih molekula. TGF- β je od manjeg značaja, a smatra se da indukuje ekspresiju IL-10 u T limfocitima⁽³⁹⁾. Uloga regulatornih T ćelija u supresiji alergijske inflamacije je najviše dokazana alergen-specifičnom imunoterapijom.

Hronična inflamacija disajnih puteva obolelih od astme doводи do oštećenja reparativnog odgovora sluznice, povećane sekrecije faktora rasta i remodelovanja disajnih puteva. Remodelovanje zahvata čitavo bronhijalno stablo i uključuje gotove sve delove zida bronha, dovodeći do hipertrofije glatkih mišića, hiperplazije peharastih ćelija, zadebljanja subepitelne bazalne membrane i angiogeneze⁽¹⁸⁾. Kao rezultat ovih promena nastaje zadebljanje zida i smanjenje elastičnosti bronha, oštećenje plućne funkcije i razvoj ireverzibilne bronhoopstrukcije.

1.4 Kontrola astme

Od objavljivanja prvih smernica za lečenje i prevenciju astme 1995. godine do danas⁽⁴⁰⁾, koncept kontrole i težine astme je pretrpeo više izmena. U prvobitnim smernicama astma je bila podeljena na: (i) intermitentnu - ukoliko su se simptomi javljali povremeno i nije bilo oštećenja plućne funkcije i (ii) perzistentnu - ukoliko su simptomi

bili prisutni tokom cele godine ili je postojalo značajno oštećenje plućne funkcije. Perzistentna astma je nadalje bila klasifikovana na blagu, srednje tešku i tešku perzistentnu, zavisno od prisustva dnevno/noćnih simptoma, potrebe za kratkodelujućim bronhodilatatorima (SABA - engl. short acting beta agonist), plućne funkcije (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi – FEV1 i/ili vršni ekspirijumski protok - PEF) i ograničenja aktivnosti. Intenzitet terapije se određivao nakon inicijalne procene težine, stepenastim pristupom. U skladu sa tim, pacijenti koji su imali česte simptome, čestu potrebu za bronhodilatatorima i oštećenu plućnu funkciju su zahtevali visok nivo tretmana i bili klasifikovani u kategoriju teške, perzistentne astme, dok su pacijenti sa povremenim simptomima bili klasifikovani u grupu intermitentne astme i lečeni samo po potrebi u slučaju pojave simptoma. Cilj lečenja je bio postizanje dobre kontrole bolesti što je podrazumevalo odsustvo simptoma, prevenciju oštećenja plućne funkcije, postizanje dobrog kvaliteta života i redukciju morbiditeta. Kod pacijenata koji su postigli i održali dobru kontrolu bolesti tokom određenog vremenskog perioda (obično tri meseca), razmatrana je mogućnost smanjenja terapije korakom na dole u cilju određivanja najnižeg neophodnog stepena lečenja. Premda se ovakav pristup činio logičnim, njegova praktična primena je imala niz nedostataka. Naime, za razliku od većine drugih hroničnih bolesti u kojima je težina stabilna karakteristika, kod astme je ona varijabilna i zavisna od niza činioca kao što su izloženost alergenima i iritansima, virusne infekcije, prisustvo komorbiditeta, psihički stres i slično. Obzirom da se procena težine vršila nezavisno od prisustva komorbiditeta i faktora koji pogoršavaju bolest Cockcroft klasifikacija težine astme na osnovu minimalnog tretmana potrebnog za postizanje kontrole bolesti, koja je trebalo da obezbedi stepenasti pristup lečenju, zapravo je bila primenjiva samo za pacijente koji su imali dobro kontrolisanu bolest (Tabela 1) na određenom stepenu težine, dok su svi pacijenti sa loše kontrolisanom bolešću kategorisani u veoma tešku astmu ⁽⁴¹⁾. Uzimajući u obzir rezultate studija sprovedenih u SAD, ovakvom podelom je svega 10,7% pacijenata bilo klasifikovano u grupu blage intermitentne astme, dok je 77,3% pacijenata imalo tešku, perzistentnu astmu ⁽⁴²⁾. Sa druge strane, u praksi se često težina bolesti mešala sa kontrolom bolesti ⁽⁴³⁾, zato što su gotovo iste kliničke karakteristike korišćene za klasifikaciju težine i određivanja njene kontrole. Ovakvom podelom nije bilo moguće predvideti rizike za nastanak pogoršanja ili oštećenja plućne funkcije, pa se dešavalo da pacijenti sa intermitentnom astmom (što se smatralo najlakšim stepenom težine) imaju teška pogoršanja koja zahtevaju lečenje u jedinicama intenzivne nege, dok su pacijenti sa dugotrajno visokim intenzitetom lečenja mogli postići isti kvalitet i

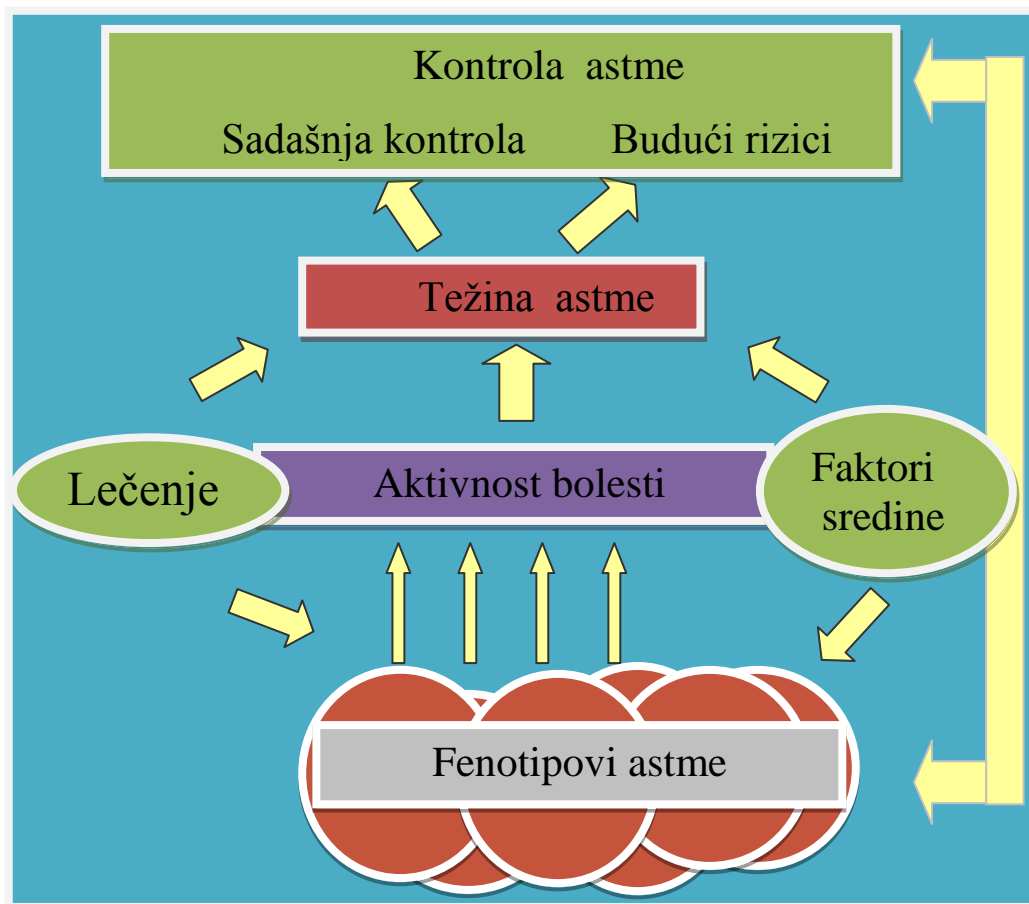
kontrolu bolesti sa znatno redukovanijom terapijom. Populacione studije koje su se bavile kontrolom astme početkom ovog veka su dale poražavajuće rezultate. Tako je npr. u AIRE studiji (Asthma Insights and Reality in Europe) koja je bila dizajnirana da proceni kontrolu astme kod pacijenata iz 7 evropskih zemalja na osnovu telefonskog upitnika ⁽⁴⁴⁾, pokazala da je od ukupno 2803 ispitanika 56% imalo dnevne simptome bolesti u poslednje 4 nedelje, jedan od tri pacijenata noćne simptome, dok je svega 5,1% ispitanika prijavilo dobru kontrolu bolesti.

Sve ovo je uslovalo promenu koncepta lečenja astme koja je nastala 2006. godine kada je postizanje kontrole astme postavljeno kao primarni cilj i mera na osnovu koje se određuje intenzitet lečenja ⁽⁴⁵⁾. Već naredne godine (2007.) Nacionalni program za edukaciju i prevenciju astme (NAEPP–Expert Panel Report 3) je preporučio primenu tzv. zajedničkog koncepta težine i kontrole astme ⁽⁴⁶⁾. Cilj ovog koncepta je ukazivanje na kompleksnost međusobnih uticaja faktora spoljne i unutrašnje sredine koji rezultuju različitim ispoljavanjem bolesti. Dakle, težina astme predstavlja unutrašnji, intrinzički intenzitet bolesti koji zavisi prvenstveno od genotipa i fenotipa, ali ništa manje važno nije ni prisustvo drugih faktora kao što su loša komplajansa, tehnika inhalacije, prisustvo komorbiditeta, organizovanosti zdravstvene službe i slično. Težina astme se određuje inicijalno, pre početka tretmana.

Tabela 1. Težina astme klasifikovana na osnovu kliničkih karakteristika astme pre lečenja. FEV₁: forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, PEF: vršni ekspiratorni protok, SABA kratkododelujući beta 2 agonisti. Prisustvo bilo koje karakteristike težine svrstava pacijenta u određenu kategoriju. Uvek se klasifikuje u najviši stepen težine ⁽⁴³⁾.

Kliničke karakteristike astme			
	Simptomi	Noćni simptomi	Plućna funkcija
Korak 4: Teška perzistentna	Stalno prisutni Limitirane fizičke aktivnosti česte egzacerbacije	često	FEV1 ili PEF ≤60% PEF varijabilnost > 30%
Korak 3: Srednje teška perzistentna	Dnevni simptomi Dnevna upotreba SABA Pogoršanja utiču na aktivnosti Egzacerbacije češće od 2x nedeljno, mogu trajati danima	> 1x/ nedeljno	FEV1 ili PEF > 60% PEF varijabilnost > 30%
Korak 2: Blaga perzistentna	>2x ned. <1x dnevno	> 2x mesečno	FEV1 ili PEF ≥ 60% PEF varijabilnost 20-30%
Korak 1: Blaga intermitentna	≤2x /ned.	≤2x mesečno	FEV1 ili PEF ≥80% predviđenog

Sa druge strane, kontrola astme predstavlja drugačiji aspekt bolesti i podrazumeva trenutnu kontrolu simptoma, stepena oštećenja plućne funkcije, ali i rizike za nastanak budućih pogoršanja ili razvija komplikacija nastalih kao posledica lečenja ili same bolesti. Dakle, kontrola se definiše kao stepen redukcije kliničkog ispoljavanja bolesti postignut lečenjem. Dakle, pacijenti mogu imati dobro ili loše kontrolisanu bolest na svim stepenima težine bolesti (slika 8.). Kao važan deo celine je pridodat i odgovor na terapiju, pri čemu dobar odgovor podrazumeva lako postizanje dobre kontrole bolesti i potrebu za minimalnom terapijom. To znači da pacijenti koji se inicijalno kategorišu u tešku astmu nakon adekvatno započetog lečenja i dobrog terapijskog odgovora mogu imati dobro kontrolisanu bolest koja zahteva nizak intenzitet lečenja.



Slika 8. Zajednički koncept težine astme, kontrole astme i odgovora na lečenje ⁽⁴³⁾

Kontrola astme se u svakodnevnoj praksi najbolje verifikuje primenom validizovanih upitnika koje popunjavaju sami pacijenti. Najčešće do danas korišćeni su Asthma Control Test ⁽⁴⁷⁾, Asthma Control Questionnaire ⁽⁴⁸⁾, Asthma Therapy Assessment Questionnaire, Royal College of Physicians Questionnaire ⁽⁴⁹⁾, Asthma Control Scoring System ⁽⁵⁰⁾ itd, od kojih većina ne uključuje i merenje plućne funkcije.

Prema GINA smernica ⁽¹⁵⁾ kontrola astme je podeljena na dva domena: (i) kontrola simptoma (ranije nazvana sadašnja klinička kontrola) i (ii) procena rizika za nastanak neželjenih ishoda bolesti. *Procena kontrole simptoma* se vrši za predhodne 4 nedelje i obuhvata prisustvo zviždanja i stezanja u grudima, osećaj nedostatka vazduha i kašalja (Tabela 2). Simptomi astme koji predstavljaju znak pogoršanja bolesti, nisu dovoljni za predikciju rizika jer mogu biti kupirani primenom placebo ili beta2 adrenergičkih agonista (bez uticaja na inflamaciju) ⁽⁵¹⁾, mogu biti uzrokovani

disfunkcijom gornjih disajnih puteva ili psihičkim poremećajima, ali i odsutni kod znatnog oštećenja plućne funkcije ⁽¹³⁾.

Tabela 2. Kontrola astme GINA 2015.

A. Kontrola simptoma astme			Nivo kontrole simptoma astme		
U poslednje 4 nedelje, da li je pacijen imao			Dobro kontrolisano	Delimično kontrolisano	Nekontrolisano
Dnevni simptomi češće od 2x nedeljno	Da	Ne	Nijedan od navedenih	1-2 od navedenih	3-4 od nevedenih
Bilo koje noćno buđenje zbog astme	Da	Ne			
Potreba za SABA $\geq 2x$ nedeljno	Da	Ne			
Bilo koja limitacija aktivnosti zbog astme	Da	Ne			
B. Riziko-faktri egzacerbacije					
<ul style="list-style-type: none"> • Intubacija zbog astme bilo kada u životu • Ne kontrolisani simptomi astme • ≥ 1 pogoršanje astme u poslednjih godinu dana • Niske vrednosti FEV₁ • Pušenje • Gojaznost, trudnoća, eozinofilija 					
C. Riziko-faktori za nastanak fiksirane opstrukcije disajnih puteva					
<ul style="list-style-type: none"> • Ne korišćenje ICS, pušenje, profesionalna izloženost, eozinofilija, hipersekrecija 					
D. Riziko-faktori neželjenih događaja uzrokovanih medikamentoznom terapijom					
<ul style="list-style-type: none"> • Česta upotreba OCS, visoke doze/potentni ICS, inhibitori P450 					

Procena rizika se vrši u odnosu na rizik za nastanak teških egzacerbacija, progresivnog gubitka plućne funkcije i neželjenih efekata lečenja (Tabela 2). Oštećenje plućne funkcije, koje se ranije posmatralo u okviru sadašnje kliničke kontrole, je pripojeno domenu riziku zbog loše ili nedovoljne korelacije između nalaza plućne funkcije i simptoma bolesti, ali dobre korelacija između niskih vrednosti FEV₁ i nastanka pogoršanja (naročito kod FEV₁ < 60%) ⁽⁵²⁾. Postoji značajan procenat pacijenata sa astmom koji uprkos adekvatnoj primeni lekova ima nekontrolisanu bolest, a samim tim i visok rizik za nastanak teških egzacerbacija, a oko 5% pacijenata ima tešku nekontrolisanu bolest.

Ukoliko postoje izraženi respiratorni simptomi bez registrovane BHR i uz uredne nalaze funkcije pluća, treba razmišljati o alternativnim dijagnozama kao što su kardijana dekompenzacija, refluksna bolest, disfunkcija glasnih žica, hronični rinosinuzitis i slično.

1.5 Inhalatroni kortikosteroidi u terapiji astme

1.5.1 Mehanizam dejstva kortikosteroida

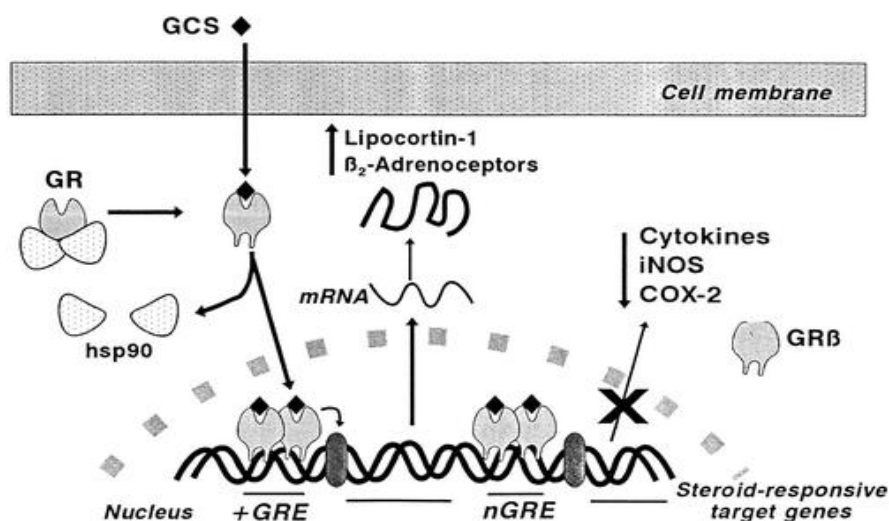
Kortikosteroidi su prvi put primenjeni u lečenju astme 60-tih godina prošlog veka i to kao dodatna terapija bronhodilatatorima kod pacijenata sa čestim i teškim pogoršanjima. Ipak, značajan terapijski pomak načinjen je tek nakon uvođenja inhalatornih kortikosteroida 1972. godine ⁽⁵³⁾. Danas su to lekovi prvog izbora u lečenju svih fenotipova astme i predstavljaju nesumnjivo najefikasnije lekove za kontrolu simptoma, redukciju inflamacije disajnih puteva, poboljšanje kvaliteta života, plućne funkcije i bronhijalne hiperreaktivnosti (BHR). Kod većine pacijenata ICS ispoljavaju pun terapijski efekat već pri niskim dozama leka, kod manjeg broja su potrebne više i visoke doze za isti terapijski efekat, dok je kod 1% neophodna primena oralnih kortikosteroida. Veoma retko, pacijenti mogu biti i potpuno rezistentni na dejstvo kortikosteroida kada govorimo o kortikosteroid–rezistentnoj astmi.

Kortikosteroidi ostvaruju svoje dejstve na različite načine, dovodeći do direktne ili indirektno regulacije genske transkripcije ili modifikujući inflamaciju različitim posttranskripcionim mehanizmima.

1.5.2 Glukokortikoidni receptori

Glukokortikoidni receptori (GR) pripadaju grupi receptora koji kontrolišu transkripciju gena. Široko su rasprostranjeni u plućima čoveka, a najviše ih ima u epitelnim ćelijama disajnih puteva i endotelnim ćelijama bronhijalnih krvnih sudova ⁽⁵⁴⁾. Smešteni su u ćelijskom citosolu, a građeni su od fosfoproteina zbog čega svaka promena u fosforilaciji može dovesti do promene njihove funkcije kao što su promene u afinitetu vezivanja, nuklearnoj translokaciji, receptorskoj dimerizaciji i interakciji sa drugim transkripcionim faktorima ⁽⁵⁵⁾.

Danas znamo da postoje najmanje dve izoforme ovog receptora; GR α i GR β . Alfa-izoforna je ubikvitarno rasprostranjena, ima je u svim ćelijama, a gustina je različita i kreće se od 3000 i 10000 receptora po ćeliji, zavisno od vrste tkiva. Prema današnjim saznanjima, samo ova klasa GR vezuje kortikosterode i nema dokaza da postoje i druge subklase sa istom funkcijom.



Slika 9. Klasičan model aktivnosti glukokortikosteroida. Glukokortikoidi difunduju kroz ćelijski membranu, vezuju se za citoplazmatski glukoidni receptor, koga čini kompleks dva molekula 90-kD heat shock proteina (hsp 90), a potom se kompleks GR-glukokortikosteroid translocira u nukleus gde se kao dimer vezuje za sekvencu prepoznavanja glukokortikoida (GRE). Pozitivni GRE (+GRE) povećava transkripciju gena, dok je negativni (nGRE) smanjuje ⁽⁵⁶⁾.

Neaktivna forma GR je vezana za veliki proteinski kompleks stres proteina tzv. heat shock protein (HSP). Najznačajniji među njima je HSP 90 koji ima preventivnu ulogu obezbeđujući zadržavanje nevezanih GR u citoplazmi odnosno sprečavajući njihovu migraciju u jedro. Nakon prolaska liposolubilnih kortikosteroida kroz ćelijsku membranu (procesom difuzije) i vezivanja GR, dolazi do disocijacije hsp-90 molekula, aktivacije receptora i premeštanja kompleksa u nukleus gde se jedan par GR (GR homodimer) vezuje za DNK element hormonskog odgovora (GRE-eng. glucocorticoide response elements) u promotivnom regionu steroid-zavisnog gena čime dolazi do aktivacije transkripcije antiinflamatornih gena ⁽⁵⁶⁾ (Slika 9).

Beta-izoforna je znatno ređe rasprostranjena i čini do 1% svih GR. Ova izoforna se vezuje za DNA, ali ne i za CS zbog čega deluje kao inhibitor aktivnosti kortikosteroida. Povećana ekspresija GR β je zabeležena kod povećanja citokina kao što su; IL-4 i IL-13, INF-gama, TNF-alfa, IL-17 i drugih ^(57,58). Prema najnovim

istraživanjima, funkcija GR β nije samo antagonistička (kako se ranije smatralo), već bi mogla biti mnogo kompleksnija i tek treba da bude detaljno ispitana.

1.5.3 Klasičan model glukokortikosteroidne aktivnosti

Hronična inflamacija disajnih puteva u astmi uzrokovana alergenima, rinovirusnim infekcijama, oksidativnim stresom, pušenjem i slično se odlikuje povećanjem proinflamatornih citokina kao što su IL-1 β i TNF- α i proinflamatornih transkripcionih faktora kao što su NF- κ B i aktivator protein-1 (AP-1). Aktivirani NF- κ B i AP-1 se translociraju u nukleus gde se direktno vezuju za DNA (specifično mesto vezivanja κ B) dovodeći do transkripcije inflamatornih gena ili se vezuju za koregulatorne molekule, u prvom redu za CREB-vezujući protein (CBP). CBP ima intrinzičku histon-acetiltransferaznu aktivnost (HAT) što dovodi do acetilacije kora histona H4 i povećanja ekspresije gena koji enkodiraju multiple inflamatorne proteine. NF- κ B se u velikoj količini eksprimira u epitelnim ćelijama disajnih puteva i danas se smatra glavnim proinflamatornim faktorom odgovornim za održanje hronične inflamacije u astmi⁽⁵⁶⁾.

Genomska aktivnost kortikosteroida

Kortikosteroidi većinu svojih dejstava ostvaruju genomskim mehanizmima odnosno aktivacijom ili inhibicijom multiplih gena. Ovakav antiinflamatorni efekat se ispoljava odloženo, obično za 4 do 12 časova. Procenjuje se da kortikosteroidi direktno regulišu između 10-100 gena u svakoj ćeliji, uz napomenu da se mnogi geni indirektno regulišu preko drugih transkripcionih mehanizama⁽⁵⁶⁾. Nakon aktivacije, GR se u formi dimera vezuje za specifičnu sekvencu nukleotida na DNK (GRE- eng. "glucocorticoid response elements") u promotivnom delu steroid-senzitivnog gena kao i za koregulatorne molekule, kao što je CREB-vezujući protein (CBP) koji ima intrinzičku histon-acetiltransferaznu aktivnost (HAT). Ovo dovodi do acetilacije kora histona, odmotavanja DNA i vezivanja RNA polimeraze II genske aktivacije. Na ovaj način se aktiviraju geni koji enkodiraju β 2 adrenergičke receptore i antiinflamatorni proteini kao što su glukokortikoidima indukovani leucin zipper i mitogen-aktivirana protein kinaza fosfataza 1 (MKP-1) koja inhibiše mitogen-aktiviranu protein kinazu (MAPK)⁽⁵⁹⁾. Ovaj mehanizam pozitivne transkripcije gena se naziva *trans aktivacija* i zavisi od tipa ćelije (Slika 9).

Aktivirani GR se mogu vezati i za negativni DNK element hormonskog odgovora (negativni GRE) čime se suprimira transkripcija gena zbog čega se ovaj proces naziva

cis-represija. Cis-represija zahteva visoku koncentraciju CS i najverovatnije je da se na ovaj način ne ostvaruje bitniji antiinflamatorni efekat, tim pre što se supresija inflamacije postiže već na znatno nižim koncentracijama lekova. Štaviše, danas se smatra da većina neželjenih efekata kortikosteroida kao što su osteoporoza, retardacija rasta kod dece, fragilnost kože i metabolički efekti nastaju upravo ovakvom aktivnošću CS ⁽⁶⁰⁾.

Treći genomski mehanizam podrazumeva indirektno smanjenje transkripcije proinflamatornih gena ili *trans represija*. Naime, monomernim vezivanjem aktiviranog GR za koregulatorne molekule, npr. CREB-vezujući protein (CBP), onemogućava se njegova aktivacija od strane NF- κ B i AP-1 i intrinzička aktivnost CBP u smislu produkcije intrinzičke histon acetiltransferaze (HAT). Veoma retko, GR se mogu i direktno vezati za NF- κ B ili AP-1 proteina (PB2), čime se direktno sprečava njegovo dalje vezivanje za CBP. Međutim, najvažniji mehanizam je nesumnjivo sposobnost aktiviranog GR da regrutuje enzim histondeacetilaza-2 (HDAC-2) koji suprimira acetilaciju histona dovodeći do jačeg zamotavanja DNA čime se onemogućava dalja transkripcija gena. Na ovaj način CS vrlo efikasno inhibišu gensku transkripciju uzrokovanu proinflamatornim citokinima, a istovremeno ne utiču na brojne druge procese neophodne za normalno funkcionisanje organizma. Inhibicija proinflamatornih transkripcionih faktora predstavlja najznačajniju funkciju CS preko koje se ostvaruje većina antiinflamatornog dejstva kortikosteroida.

Negenomska aktivnost kortikosteroida

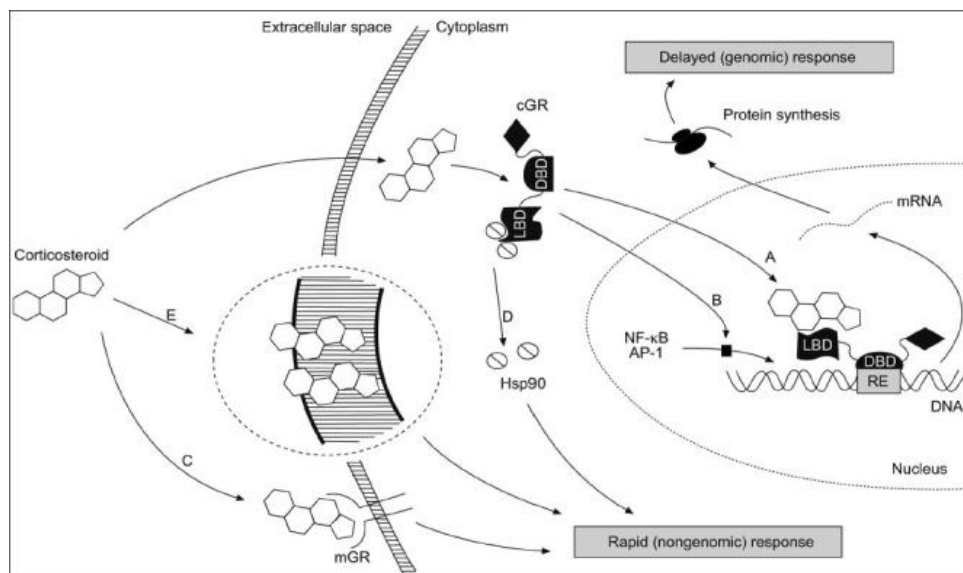
Negenomska aktivnost kortikosteroida je nedavno otkrivena i podrazumeva mehanizme koji nisu u direktnoj vezi sa genskom transkripcijom. Ova aktivnost je dozno zavisna, odvija se rapidno, unutar nekoliko sekundi ili minuta od aplikacije leka i traje 60–90 minuta. Mehanizam ovog dejstva podrazumeva; nespecifičnu reakciju kortikosteroida sa ćelijskom membranom, specifičnu interakciju sa membranski-vezanim GR i negenomski efekat posredovan vezivanjem za GR u citosolu ⁽⁶⁰⁾ (slika 10).

Glukokortikoidi inkorporirani u ćelijskoj membrani mogu dovesti do promene njene funkcije u vidu poremećaja transporta jona i produkcije ATP. Ovim mehanizmom indirektno dolazi do imunosupresije, jer je onemogućen inluks kalcijumovih jona u citosol što je neophodno za započinjanje alergijske inflamacije. Ovakav nespecifičan uticaj treba razlikovati od specifičnog vezivanja kortikosteroida za membranski GR koji se nalazi u mononuklearnim ćelijama. Membranski GR se razlikuje od klasičnog receptora, jer njegovom aktivacijom ne dolazi do premeštanja kompleksa u jedro.

Aktivirani receptor dovodi do inhibicije funkcije kinaza čime se ujedno suprimira i aktivacija T ćelija. Ovaj mehanizam je dokazan pri primeni dexametasona i pronisona ^(61,62). Osim toga, u in vitro studijama su pokazali da pojedini proteini oslobođeni iz proteinskog kompleksa stres proteina (HSP) nakon vezivanja kortikosteroida za GR u citosolu, mogu blokirati aktivaciju fosfolipaze A2, enzima neophodnog za dalje oslobađanje leukotrijena i na taj način suprimirati njihovu aktivnost. Ipak, ovaj efekat nije dokazan u in vivo studijama ⁽⁶³⁾, postoje dokazi o supresivnoj aktivnosti kortikosteroida u oslobađanju leukotrijena.

Zanimljiva je uloga kortikosteroida na smanjenje bronhijalne cirkulacije. Naime, kortikosteroidi inhibišu preuzimanje norepinefrina u glatkim mišićima krvnih sudova i utiču na simpatičku kontrolu vaskularnog tonusa. Ovaj efekat je veoma važan obzirom da vazodilatacija, hiperperfuzija i povećana propustljivost krvnih sudova kod pacijenata sa astmom omogućavaju formiranje edema sluznice i influks inflamatornih ćelija. Efekat je topični i ispoljava se kod lokalne primene kortikosteroida u terapijskim dozama ⁽⁶⁴⁾.

Savremeni inhalatorni kortikosteroidi (flutikason, ciklesonid, budesonid) imaju veću *trans represivnu* a manju *trans aktivacionu* aktivnost zbog čega su efikasniji u suzbijanju inflamacije i to sa manje neželjenih efekata lečenja. Budućnost terapije astme su tzv. *disocirani kortikosteroidi* koji će odvojiti ova dva efekta čime će se omogućiti primena znatno viših doza CS bez neželjenih efekata lečenja. ⁽⁵⁶⁾

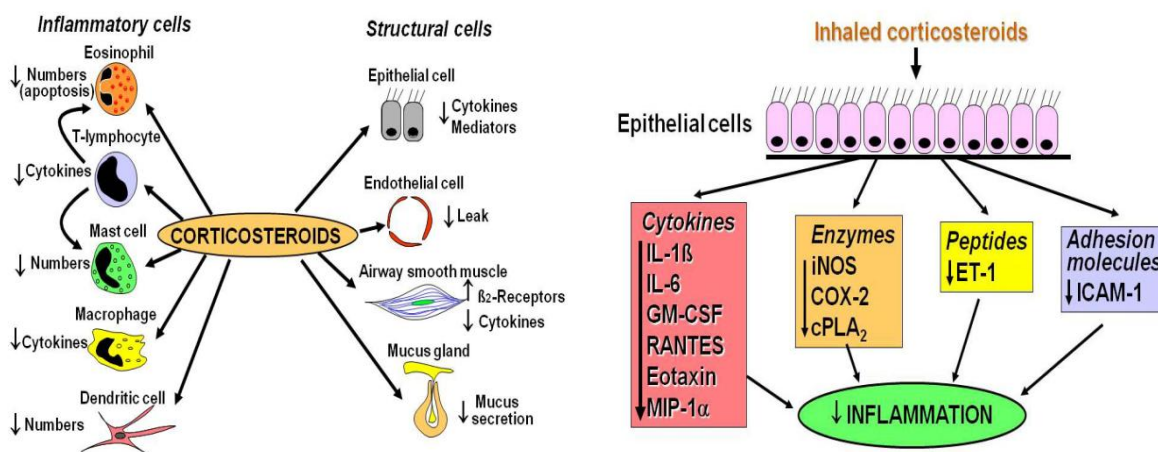


Slika 10. Genomska i nengenomska aktivnost kortikosteroida. Kortikosteroidi ostvaruju svoju aktivnost a) stimulacijom transkripcije - transaktivacija b) inaktivacija transkripcije - transrepresija c) aktivacijom membranskih GR d) vezivanje za Hsp90 proteine ili e) promenom funkcije ćelijske membrane. cGR: citosolni glukokortikoidni receptor; mGR: membranski glukokortikoidni receptor; LBD: ligand-vezujućii domen; DBD: DNA-

vezujući domen; hsp 90: heat-shock protein 90; RE: element odgovora; NFκB: nuklearni faktor κB; AP-1: aktivirajući protein-1 ⁽⁵⁶⁾.

1.5.4 Efikasnost kortikosteroida u supresiji inflamacije disajnih puteva

ICS deluju na celularnu komponentu inflamacije zahvaljujući suprimiranju produkcije hemotaksičnih medijatora i adhezionih molekula čime se smanjuje influks inflamatornih ćelija i zahvaljujući povećanju apoptoze čime se smanjuje njihovo preživljavanje ⁽⁶⁵⁾. Smanjenje inflamacije dovodi do redukcije simptoma astme, što se postiže već u prvih nekoliko dana primene lekova, a svoj maksimum dostiže za tri meseca. Redukcija BHR je mnogo sporiji proces i zahteva vreme od više meseci, a u vezi sa oporavkom strukturnih promena disajnih puteva ⁽⁵⁶⁾, a ne samo sa supresijom inflamacije.



Slika 11. Efekat kortikosteroida na celularnu komponentu inflamacije. NK-κB=nuklearni faktorκB; AP-1=aktivator protein1; GM-CSF=granulomakrofagni kolono-stimulišući faktor1; IL-1=interleukin1; iNOS=induktibilna azot oksid sintetaza; NO=azot oksid; ET=endotelijum; COX-2=ciklooksigenaza; cPLA2=citoplazmatska fosfolipaza A2; PG=prostaglandin; ICAM= intracelularni adhezioni molekul ⁽⁵⁶⁾.

Centralnu ulogu u nastanku inflamacije imaju epitelne ćelije, koje predstavljaju bogat izvor citokina, adhezionih molekula, enzima i peptida. Supresijom transkripcije proinflamatornih gena, smanjuje se produkcija brojnih citokina i hemokina kao što su: IL-1β, IL-4, IL-5, IL-8, GM-CSF, TNF-alfa, RANTES i drugi ^(66,67) (slika 11). Osim toga, ICS dovode do restitucije epitelnog integriteta što omogućava bolju odbranu disajnih puteva i otežava prodor alergenima, virusima, bakterijama i drugim štetnim materijama. U ćelijama glatkih mišića, ICS smanjuju produkciju inflamatornih citokina i povećavaju broj β2 receptora, a deluju i na mukozne žlezde dovodeći do smanjene produkcije

mukusa. ICS imaju uticaja i na remodelovanje jer dovode do smanjenja vaskularizacije disajnih puteva a samim tim i vaskularnog protoka u mukozi kao i do redukcije zadebljanja bazalne membrane nastale kao posledica povećane depozicije ekstracelularnog matriksa ⁽⁶⁸⁾.

CS su takođe potentni inhibitori aktiviranih MAP kinaza (mitogenom aktivirane protein kinaze) koje su uključene u direktan ćelijski odgovor na dejstvo proinflamatornih citokina dovodeći do ekspresije multiplih inflamatornih gena i to preko proinflamatornih transkripcionih faktora. Inhibitorna aktivnost CS ostvaruje se preko indukcije sinteze MKP-1 (mitogen-aktivirana protein kinaze fosfataza-1) koja inhibiše dejstvo MAP kinaza ⁽⁵⁶⁾.

1.5.5 Mehanizmi steroidne rezistencije

Pojam "kortikosteroidna rezistencija" je prvi put upotrebljen 1968. godine od strane Schartz i koautora koji su opisali šest pacijenata obolelih od astme čiji se simptomi bolesti nisu popravili uprkos primeni visokih doza oralnih CS ⁽⁶⁹⁾. U mnogim studijama koje su kasnije ispitivale efikasnost kortikosteroida ⁽⁷⁰⁾, rezistencija je bila definisana kao povećanje bazalnog FEV₁ za manje od 15% nakon primene tableta Prednisona u dozi od 40 mg u trajanju od 14 dana, uz istovremeno postojanje dobrog bronhijalnog odgovora i porast bazalnog FEV₁ za >15% pri primeni Salbutamola. Premda je ova definicija široko prihvaćena i korišćena u mnogobrojnim studijama, njen osnovni nedostatak je to što obuhvata samo pacijente sa očuvanom reverzibilnošću, dok su pacijenti sa fiksiranom bronhopneumonijom i dalje ostali klinički teško prepoznatljivi. Zapravo, prava CS rezistencija je vrlo retka i viđa se u manje od 1:1000 astma pacijenata, dok je smanjena efikasnost kortikosteroida u pojedinim populacijama pacijenata sa astmom mnogo češća, može biti različitog stepena i odlukuje se pomeranjem krivulje doza-odgovor u desno. Važno je istaći da pacijenti koji imaju CS rezistentnu astmu ne moraju bezuslovno imati i tešku astmu ⁽⁶⁸⁾.

Različiti molekularni mehanizmi dovode do smanjenja antiinflamatornog efekta kortikosteroida, a činjenica da se slični mehanizmi javljaju u različitim inflamacijskim bolestima objašnjava njihov zajednički terapijski pristup (slika 12).

Genetska predispozicija. Pacijente sa CS rezistencijom treba razlikovati od pacijenata koji boluju od retke, familijarne, primarne kortizonske rezistencije koja se odlikuje postojanjem više abnormalnosti u funkciji, strukturi i broju GR. Ovi pacijenti

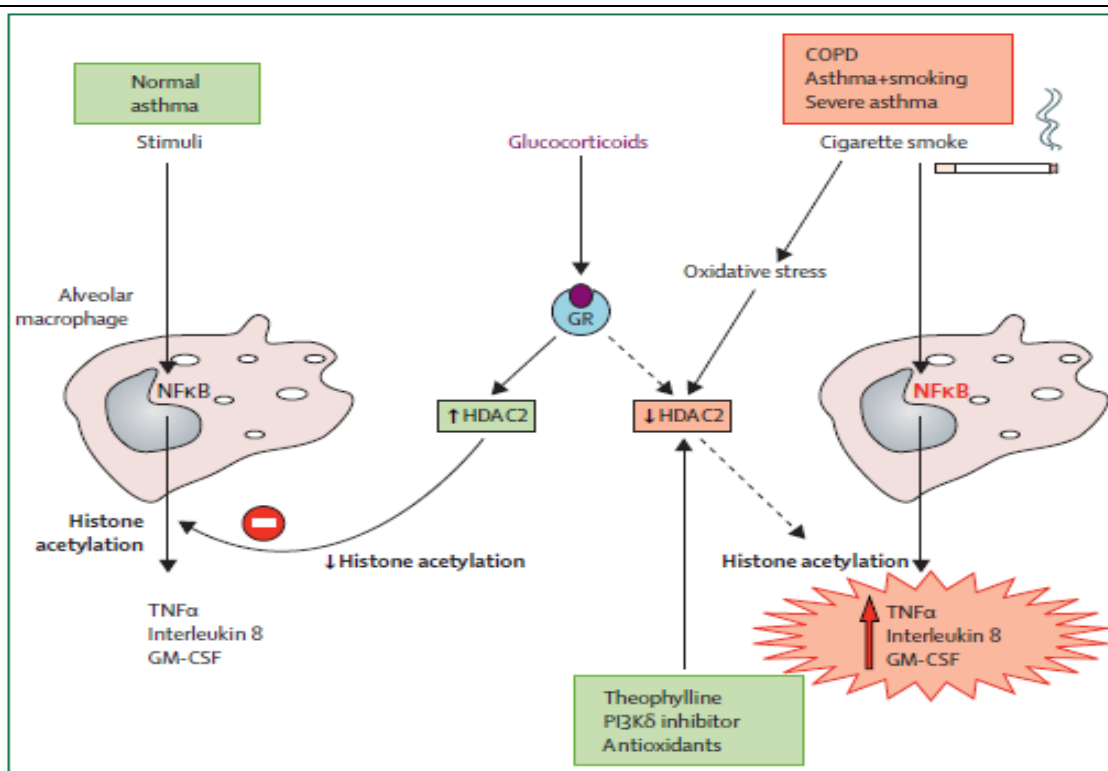
imaju visoku koncentraciju cirkulišućeg kortizola i često različite endokrine abnormalnosti. Za razliku od njih, pacijenti sa CS rezistencijom imaju normalnu koncentraciju kortizola u plazmi i pokazuju normalnu adrenalnu supresiju kao odgovor na egzogeno primenjene steroide. Zbog toga će ovi pacijenti, uprkos lošem terapijskom odgovoru na steroide imati sve sporedne efekte lečenja. Steroidna rezistanca u užem smislu reči podrazumeva nedostatak terapijskog odgovora na primenu visokih doza oralnih kortikosteroida.

Poremećaj translokacije i promena strukture glukokortikoidnog receptora. Činioci koji dovode do poremećaja funkcije i strukture GR su mnogobrojni, tako npr. virusne infekcije i stafilokokni superantigeni uzrokuju inhibiciju prelaska GR iz citosola u jedro, alergijska inflamacija praćena porastom IL-4 i IL-13 smanjuje afiniteta vezivanja GR, smanjena koncentracija vitamina D3 koja se beleži u težim alergijskim bolestima dovodi do sniženja IL-10, glavnog antiinflamatornog citokina koga sekretuju T-regulatorne ćelije ⁽⁶⁸⁾, dok povećanje p-38 mitogen aktivirajuće protein-kinaze dovodi do fosforilacije GR čime se menja njegova struktura i smanjuje afinitet prema kortikosteroidima.

Povećana ekspresija glukokortikoidnog receptora beta. Povećanje ekspresije ovog receptora nastaje pod dejstvom proinflamatornih citokina kao i mikrobnih antigena, u prvom redu stafilokoknih enterotoksina.

Abnormalna ekspresija histon-deacetilaze2 (HDAC2). Već je ranije napomenuto da acetilacija histona igra kritičnu ulogu u produkciji citokina, hemokina, adhezivnih molekula i inflamatornih enzima u astmi. Rekrutovanje HDAC2 u aktivirane inflamatorne gene je ključni mehanizam antiinflamatornog dejstva kortikosteroida. Ekspresija ovog enzima u velikim i malim disajnim putevima i alveolarnim makrofagima je značajno redukovana kod pušača ⁽⁷¹⁾, pacijenata sa teškom astmom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.

Povećanje oksidativnog i nitratnog stresa. Danas se zna da oksidativni i nitratni stress dovode do formiranja peroksinitrita koji indukuju inaktivaciju, degradaciju i smanjenje HDAC2 ⁽⁷²⁾, aktivaciju fosfoinozimid 3-kinazu (PI3K) koja uzrokuje fosforilacije i inaktivacije HDAC2, povećanje ekspresije proinflamatornih transkripcionih faktora (NF- κ B i AP-1) i smanjenje broja eozinofila. Osim toga, oksidativni stres uzrokovan pušenjem indukuje smanjenu produkciju IL-10, glavnog inhibitornog citokina, čime se favorizuje alergijska inflamacija ⁽⁷³⁾.



Slika 12. Pretpostavljeni mehanizmi glukokortikoidne rezistencije kod pušača sa astmom, pacijenata sa teškom astmom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.

Prevelika aktivacija transkripcionih faktora. Prevelika stimulacija alveolarnih makrofaga oksidativnim stresom i pušenjem, dovodi do aktivacije nuklearnog faktora κB (NF-κB) i drugih transkripcionih faktora koji povećavaju nivo acetil-transferaze i uzrokuju transkripciju inflamatornih gena kao što su: tumor nekroza faktor alfa (TNF-α), interleukon 8 i granulocitno makrofagni kolonostimulišući faktor (GM-CSF). Obzirom da u ovakvim uslovima postoji smanjeno oslobađanje histon deacetilaze 2 (HDAC2), razvija se povećava rezistenciju na kortikosteroide.

Povećana produkcija cisteinil leukotriena

Kod pušača sa astmom postoje i drugi mehanizmi koji na indirektan način onemogućavaju ostvarivanje punog kortikosteroidnog efekta, kao što su:

Remodelovanje malih disajnih puteva. Remodelovanje je često prisutno kod pušača sa astmom, može biti ekstenzivnog karaktera što za posledicu ima znatno veće ušesće malih disajnih puteva u razvoju bronhoopstrukcije. Osim toga, promenjena arhitektonika disajnih puteva dovodi do izmena u distribuciji leka koja može biti uzrok neefikasnosti lečenja.

Promene u epitelnim ćelijama disajnih puteva nastaju zbog oštećenja njihove reparativne sposobnost što dovodi do proliferacije, skvamozne i mukozne hiperplazije.

Hipersekrecija mukoznih žlezda je uzrokovana stalnom iritacijom duvanskog dima, a povećanjem mukoznog sekreta se fizički onemogućuje kontakt leka sa sluznicom, a time i njegov prodor u ćelije disajnih puteva.

1.6 Dugodelujući beta2 adrenergički agonisti u terapiji astme

1.6.1 Mehanizam dejstva β_2 adrenergičkih agonista

Agonisti β -adrenergičkih receptora su jedni od najstare korišćenih lekova uopšte. Danas postoje zapisi koji pokazuju da je u kineskoj medicini još 3000 godina p.n.e. korišćena biljka sa simpatomimetičkom aktivnom supstancom "Ephedra equisetina". Ipak, bronhodilatatorni efekat adrenalina dokazao je Solis-Cohen tek 1900. godine, a zvanično je injekciona forma epinefrina uvedena u terapiju anafilaksije 1903. godine. Ubrzo nakon toga, epinefrin je preporučen u obliku aerosola za brzo oslobađanje simptoma, ali se zbog teških kardiotoksičnih reakcija odustalo od njegove primene ⁽⁷⁴⁾. Značajniji razvoj ovih lekova je omogućilo otkriće α i β receptora kao i subklasa β_1 i β_2 receptora, jer je zahvaljujući tome postalo moguće obezbediti dovoljnu dozu leka za ostvarivanje klinički značajnog bronhodilatatornog efekta, bez većeg štetnog uticaja na srčanu aktivnost.

Primarna funkcija β -adrenergičkih agonista je relaksacija glatkih mišića bronha. Treba međutim, imati na umu da je njihov tonus uslovljen različitim faktorima kao što su: simpatička i parasimpatička inervacija, inflamacija, remodelovanje, polimorfizam β -adrenergičkih receptora ^(75,76) i slično, zbog čega lekovi nisu jednako efikasni kod svih pacijenata. Osim bronhodilatatornog, beta adrenergički agonisti imaju i mnoga druga dodatna dejstva od značaja u lečenju astme kao što su: (i) povećavanje motiliteta cilija i mukocilijarnog klirensa, (ii) smanjenje vaskularnog permabiliteta i edema sluznice (preko receptora koji se nalaze na endotelnim vaskularnim ćelijama čime se indirektno smanjuje opstrukcija disajnih puteva) ⁽⁷⁷⁾, (iii) smanjenje holinergički uslovljene kontrakcije glatkih mišića bronha najverovatnije modulacijom holinergičke transmisije ⁽⁷⁸⁾ i drugo.

U in vitro studijama, beta-adrenergički agonisti smanjuju oslobađanje antigenom indukovanih medijatora iz bazofila i mastocita i to u dozama potrebnim za ostvarenje bronhodilatatornog efekta. Ovi lekovi blokiraju oslobađanje histamina, leukotrijena C4 i D4 (LTC4, LTD4) i prostaglandina D2 (PGD2) iz preparata pluća, kao i tumor nekrosis

factora-alfa (TNF- α) iz mastocita, ali ne suprimiraju ranu reaktivnost kože i nemaju uticaja na alergenom indukovano povećanje eozinofila u serumu ili sputum. Sa druge strane, beta2 agonisti dovode do sniženja eozinofilnog katjinskog protein (ECP) nakon osam nedelja tretmana, a formoterol i do signifikantne redukcije broja eozinofila u submukozi. Ovi lekovi takođe mogu dovesti do smanjenja produkcije IL-12, tromboksana B2 (TBX2), granulocitno makrofagnog kolonostimulišućeg faktora rasta (GM-CSF), interferona gama i IL-4 kao i mnogih drugih citokina. Dakle, antiinflamatorni efekat beta2 adrenergičkih agonista nije beznačajni, ali je u poređenju sa kortikosteroidnom efikasnošću znatno su manji.

1.6.2 Uloga dugodelujućih beta2 adrenergičkih agonista u restituciji kortikosteroidne rezistencije

Primena dugodelujućih beta-2 adrenergičkih agonista (LABA) u astmi je strogo regulisana i podrazumeva njihovu upotrebu samo u kombinaciji sa ICS. Danas je dobro poznato da ova kombinacija lekova (LABA+ICS) poboljšava kontrolu astme efikasnije nego samo povećanje doze ICS ⁽⁷⁹⁾. Njihovo sinergističko dejstvo se ogleda u tome što ICS poboljšavaju prenošenje signala uslovljeno aktivacijom β -receptora čime se postiže veća efikasnost LABA, dok LABA povećavaju translokaciju GR u jedro, smanjuju fosforilaciju glukokortikoidnog receptora i povećavaju transkripciju gena koji se nalaze pod kontrolom ICS. U astmi, LABA imaju sposobnost restitucije efekta CS koji je smanjen oksidativnim stresom. Interesantno je da isti efekat ima primena formoterola kod pacijenata sa HOBP, dok on u velikoj meri izostaje pri primeni salmeterola. Izgleda da je pun antagonizam receptora, koji poseduje formoterol, neophodan za prevazilaženje većeg nivoa oksidativnog stresa koji se zapaža u HOBP ⁽⁷³⁾. Nije jasno utvrđeno da li je isti odnos zabeležen i kod pušača sa astmom, obzirom na signifikanto viši nivo oksidativnog stresa u odnosu na nepušače sa astmom. Značajna je i sposobnost LABA u indukciji povećane ekspresije kinaza, u prvom redu MKP-1, što dovodi do mnogo efikasnije inhibicije p38 MAPK i JNK.

Bronhodilatacija koja je izazvana primenom LABA traje duže od 12 sati za formoterol i salmeterol, odnosno duže od 24 sata za indakaterol. Najčešće neželjene reakcije pri primeni ovih lekova su tremora i tahikardije ⁽⁸⁰⁾, nastaju zbog simpatomimetičke stimulacije, a javljaju se ređe nego pri primeni kratkodelujućih β -adrenergičkih agonista.

Višenedeljna stimulacija beta receptora postepeno aktivira autoregulacijski proces receptorske desenzibilizacije koji zapravo predstavlja sigurnosni mehanizam. Treba ga razlikovati od tahifilaksije koja nastaje rapidno nakon ekscesivnog oslobađanja norepinefrina. Dugo se raspravljalo o značaju desenzibilizacije na gubitak bronhodilatatornog odgovora u astmi. Ako se povećanje FEV1 za više od 15% smatra surogatom dobrog bronhodilatatornog odgovora, onda se razvoj desenzibilizacije definiše kao smanjenje ovog odgovora za više od 50%^(81, 77). Važno je istaći da primena LABA ne utiče na bronhodilatatorni efekat kraktodelujućih bronhodilatora. Ovo je potvrđeno u studiji sprovedenoj u jedinici intenzivne nege prema kojoj efikasnost albuterola nije bila smanjena predhodnom upotrebom salmeterola u trajanju od 1-12 meseci⁽⁷⁷⁾.

Sistemska CS imaju sposobnost oporavka beta-adrenergičkih receptora, dok inhalatorni kortikosteroidi ne preveniraju razvoj bronhoprotektivne tolerancije pri primeni formoterola i salmeterola⁽⁷⁷⁾. Postoje studije koje ukazuju da salmeterol ne dovodi do razvoja tolerancije, a prema istraživanju Johnson-a parcijalni agonizam salmeterola zapravo održava populaciju funkcionalnih beta receptora preko perzistentno povišene genske transkripcije uprkos prolongiranoj, maloj ekspoziciji agonista. Za razliku od njega, dugotrajna primena formoterola, kao punog agoniste, dovodi do razvoja tolerancije⁽⁸²⁾.

Bronhoprotektivni efekat se definiše kao sposobnost beta-adrenergičkih agonista da preveniraju bronhoopstrukciju nastalu pod dejstvom stimulansa kao što su fizički napor, histamin, metaholin, adenozin i sl.⁽⁸⁰⁾. Efekat koji nastaje nakon primene prve doze leka se smanjuje pri ponovljenoj dozi do nekog donjeg praga, nakon čega ne dolazi do daljeg gubitka bronhoprotektivnog efekta⁽⁸³⁾.

Varijacije u strukturi β -adrenergičkog receptora koji nastaje kao posledica genetskog polimorfizma koji se prema nekim studijama ispoljava u oko 15% populacije, mogu limitirati efikasnost ovih lekova kod pojedinih pacijenata⁽⁸⁴⁾.

1.7 Antagonisti leukotrijenskih receptora u terapiji astme

1.7.1 Sinteza leukotrijena

Premda je uloga i značaj bronhoopstrukcije u astmi bio poznat od sredine XIX veka, sve do polovine XX veka je histamin bio jedini medijator sa poznatom kontraktilnom aktivnošću. Godine 1960, Walter Brocklehurst je opisao supstancu koja nastaje nakon antigene provokacije senzibilisanih zamoraca, koja se razlikovala od histamina i nazvao je spororeagujuća supstanca anafilaksije (SRS-A). Hemijska struktura

ovog medijatora otkrivena je tek 1979. godine, od strane Robert Murphy i Bengt Samuelsson koji su otkrili da se zapravo radi o grupi polinesaturisanih masnih kiselina, koje su nazvali leukotrieni. B. Samuelsson je za ovo i slična otkrića dobio Nobelovu nagradu 1982. godine ⁽⁸⁵⁾.

Leukotrijeni se danas svrstavaju u grupu eikosanoida, zajedno sa prostaglandinima, prostaciklinima i trombaksanom. Njihov zajednički prekrusor je arahidonska kiselina koja se oslobađa iz fosfolipida ćelijske membrane pod dejstvom fosfolipaze A2 (PLA2). Aktivacija ovog enzima nastaje kod povećanja intracelularnog kalcijuma pod uticajem različitih receptor-zavisnih stimulansa, kao što su alergeni, proinflamatorni citokini, oksidativni stres, virusi, hemijske supstance i dr. Oslobođena arahidonska kiselina podleže metaboličkim procesima zahvaljujući dejstvu više enzima, uključujući i sistem lipooksigenaznog puta (LO) koji dovodi do stvaranja leukotrijena (LT), ciklooksigenaznog koji dovodi do stvaranja tromboksana i prostaglandina (TXA i PG) i epooksigenaznog ili citohrom P450 puta ⁽⁷⁷⁾.

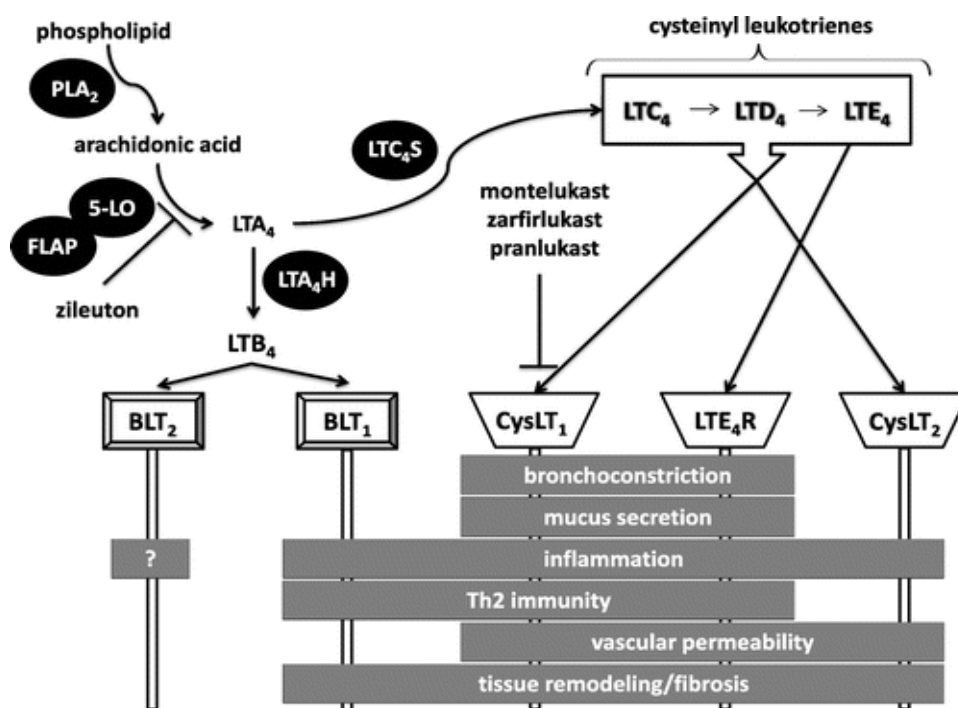
Za sintezu leukotrijena neophodno je prisustvo enzima 5-lipooksigenaze (5-LO), koji se u uslovima visokih koncentracija kalcijuma premešta u ćelijsku membranu i jednog transmembranskog proteina pod nazivom 5-lipoksigenaza aktivirajući protein (FLAP). U njihovom prisustvu se u oslobođenu arahidonsku kiselinu unosi hidroperoksidna grupa pri čemu nastaje 5-hidroperoksieikosatetraenoinska kiselina (5-HPETE), a odmah zatim i nestabilni intermedijarni oblik LTA4. Dalja sudbina LTA4 zavisi od vrste ćelije i njenih specifičnih enzimskih sistema. Ukoliko u ćeliji dominira LTC4 sintetaza, LTA4 se konjuguje sa glutationom i nastaje LTC4. LTC4 se zatim preko specifičnog transmembranskog transportera premešta u ekstracelularni prostor, gde u prisustvu gama-glutamil transpeptidaze nastaje LTD4. Nadalje se LTD4 nalazi pod dejstvom dipeptidaze koja dovodi do njegovog cepanja i stvaranja najstabilnijeg LTE4. LTC4, LTD4 i LTE4 u svojoj strukturi sadrže cisteinski molekul pa se nazivaju još i cisteinil ili CysLT. Ukoliko je ćelija bogata LTA4 hidrolazom nastaje dihidroksidni derivat arahidonske kiseline LTB4 ^(86, 87).

Ćelije koje poseduju pun enzimski potencijal za proizvodnju cysLT iz sopstvene fosfolipidne membrane su eozinofilni i bazofilni leukociti i mastociti tj. ćelije koje dominiraju u alergijskom imunom odgovoru. Alveolarni makrofagi, neutrofilni leukociti i monociti produkuju signifikantno veće količine LTA hidrolaze što znači da dovode do veće produkcije LTB4. Trombociti sadrže LTC4 sintetazu, ali ne sadrže 5-LO, te mogu

metabolisati samo LTA₄ dobijen transcelularnim metabolizmom iz neutrofilnih leukocita. Sličan mehanizam postoji između neutrofilnih leukocita i endotelnih ćelija ⁽⁸⁵⁾.

1.7.2 Leukotrijenski receptori

Leukotrijeni ostvaruju svoje efekte preko specifičnih površinskih G-proteinskih receptora. Dosadašnjim istraživanjima su identifikovana dva tipa cisteinil leukotrijenskih receptora, CysLT1 i CysLT2. CysLT1 receptori su veoma široko rasprostranjeni i nalaze se na različitim ćelijama urođenog imuniteta kao što su bazofili, mast ćelije, dendritske ćelije, eozinofili, monocito/makrofagi, B i T limfociti. Takođe, ovi receptori su prisutni i u različitim strukturnim ćelijama, kao što su glatkomišićne ćelije, epitelne, endotelne ćelije i fibroblasti ^(88, 89).



Slika 13. Biosinteza leukotrijena, LT receptori i mehanizam dejstva LT. 5-LO – 5-lipoksigenaza, BLT₁, BLT₂ - receptori za LTB₄, FLAP - 5-lipoksigenaza aktivirani protein, LT – leukotrijeni, LTA₄H - LTA₄ hidrolaza, LTC₄S - LTC₄ sintetaza, LTE₄R - verovatni LTE₄ receptor(i), PLA₂ - fosfolipaza A₂; Th2 = pomoćničke T-ćelije tipa 2 ⁽⁸⁵⁾.

Uloga Cys LT2 receptora nije u potpunosti razjašnjena, ali se smatra da doprinose razvoju inflamacije, edema i fibroze. LTE₄ snažno doprinose astmatičnom odgovoru, uprkos najslabijem afinitetu vezivanja za receptore, što sugerije postojanje i tzv. LTC₄ receptora koji još uvek nisu jasno definisani. LTB₄ deluje uglavnom preko BLT₁

receptora dovodeći do nakupljanja neutrofila, a identifikovani su i BLT2 receptori, ali je njihova uloga i dalje nejasna^(85, 90).

1.7.3 Oslobađanje leukotrijena u astmi

Leukotrijeni se povećano oslobađaju kod osoba sa atopijskom konstitucijom čak i u slučaju odsustva klinički manifestne bolesti, što je dokazano merenjem nivoa LTB₄ i LTC₄ u bronhoalveolarnom lavatu (BAL-u). Alergijskom provokacijom dolazi do porasta LTB₄ i LTC₄ u BAL-u u roku od 5 min, dok se urinarni nivo LTE₄ povećava unutar 2-4 sata, odnosno tokom rane astmatične reakcije. Međutim, nije nađena pozitivna korelacija između veličine ovog porasta i stepena bronhoopstrukcije. Povećan nivo urinarnog LTE₄ u toku rane astmatične reakcije je nađen kod većine, ali ne i kod svih pacijenata sa astmom⁽⁷⁷⁾. Kod astmatičara sa snažnim i brzim odgovorom na bronhodilatatornu terapiju beleže se znatno više vrednosti LTE₄, pa se smatra da je spazam glatke muskulature bronha najvećim delom nastao pod dejstvom LT. Kod sporijih reaktora registrovana bronhoopstrukcija je najverovatnije većim delom uzrokovana edemom sluznice, nakupljanjem mukusa i infiltracijom zapaljenskih ćelija. U toku kasne astmatične reakcije nije zabeležen signifikantniji rast nivoa urinarnog LTE₄, ali je primećeno da se kod osoba sa teškom reakcijom često mere prolongirano visoke vrednosti.

Fizički napor kod velikog broja, naročito mlađih astma pacijenata dovodi do reaktivnog spazma glatke muskulature bronha. Mišljenja o ulozi eikosanoidnih medijatora, u naporom indukovanoj bronhoopstrukciji još uvek su kontraverzna. Studije koje su merile nivoe LT u toku i nakon fizičkog napora su dale generalno konfliktne rezultate. Iako pojedini autori navode da je izokapnijska hiperventilacija, koja se smatra ekvivalentom fizičkog napora, praćena povećanjem nivoa LTB₄ i cysLT u BAL-u većina autora nije uspela da ih detektuje. Uprkos tome, farmakološke studije sugerišu da lekovi koji inhibiraju dejstvo leukotrijena daju dobre rezultate u lečenju ovog oblika astme.

CysLT igraju značajnu ulogu u patogenezi aspirin-indukovane astme. Premda postoje preklapanja, dokazano je da je urinarni nivo LTE₄ kod aspirin senzitivnih pacijenata signifikantno viši u odnosu na ostale astma pacijente. U toku aspirinske provokacije dolazi do četverostrukog porasta urinarnog LTE₄, a postoje i studije koje sugerišu da njihov nivo korelira sa težinom respiratornog odgovora. Aspirinska provokacija je praćena i porastom LTC₄ u krvi i bronhoalveolarnom lavatu (BAL).

Cys LTR1 zavisna proinflamatorna aktivnost

Cisteinil leukotrijeni predstavljaju potentne medijatore veoma značajne u patofiziologiji astme. CysLT imaju sposobnost da dovedu do snažne kontrakcije glatke muskulature bronha. Ovaj efekat se beleži ne samo kod obolelih od astme već i kod zdravih osoba. Bronhokonstrikcija nastala dejstvom LTC₄ i LTD₄ je oko 1.000 puta potentnija od histaminske i oko 10.000 puta potentnija od metaholinske. Najmanju bronhokonstriktornu moć, oko 40-60 puta potentniju od histamina ima LTE₄ koji sa druge strane, ima znatno duže dejstvo. Efekat CysLT se ispoljava u centralnim i perifernim disajnim putevima, za razliku od histamina koji uglavnom zahvata periferne disajne puteve. Osim toga Cys LT dovode do povećanja mikrovaskularne permeabilnosti u predelu postkapilarnih venula što dovodi do eksudacije proteina plazme. Stimulacijom mukusnih žlezda oni pospešuju mukusnu hipersekreciju, stvaranje mukusnih čepova i dovode do smanjenja mukocilijarnog klirensa. LT imaju i snažan hemotaksični efekat prvenstveno na eozinofile, ali i druge zapaljenske ćelije. Oštećenjem epitela disajnih puteva smanjuje se ekscitatorni prag senzornih nerava prema različitim stimulansima kao što su hladan vazduh, duvanski dim, ozon i sl. Izlaganje ovim stimulansima dovodi do izrazitog kašlja čime se inicira oslobađanje tahikina (supstanca P i neurokinin A) iz završetaka senzornih nerava što dovodi do razvoja neurogene inflamacije i sledstvenog bronhospazma. Hronično prisustvo povećane koncentracije LT u disajnim putevima dovodi do hiperplazije peharastih i glatko-mišićnih ćelija, proliferacije endotelnih ćelija, subepitelnog fibroziranja i remodelovanja⁽⁹¹⁾.

Prisustvo LT u disajnim putevima se karakteriše povećanjem bronhijalne hiperreaktivnosti (BHR). Ovaj efekat nastaje i kod zdravih osoba ako se izlože bronhokonstriktornim dozama LTD₄, dostiže svoj maksimum nakon 7 dana i održava se oko 3 nedelje. Kod pacijenata sa astmom provokacija bronhokonstriktornim dozama LT dovodi do četvorstrukog povećanja bronhijalnog odgovora na histamin, koje se može porediti odgovorom nastalim nakon provokacije specifičnim alergenom.

Stimulacijom Cys LTR1 na proinflamatornim ćelijama dolazi do oslobađanja proinflamatornih medijatora (Tabela 3.) koji zatim učestvuju u razvoju i održanju hronične inflamacije.

LTB₄ nema bronhokonstriktorni efekat zbog čega je njegova uloga u alergijskoj inflamaciji manje značajna. Ipak, LTB₄ ima snažan hemotaksični efekat na neutrofile (možda i eozinofile), a dovodi i do povećanja preživljavanje neutrofila, povećava neutrofilno-endotelnu interakciju i omogućava oslobađanje neutrofilnih medijatora,

enzima i superoskida. Ipak, inhibicijom LTB₄ upotrebom enzimskih inhibitora i specifičnih receptorskih antagonista nije ostvarena značajnija korist u kontroli astme.

Tabela 3. Proinflamatorna aktivnost ciljnih ćelija nastala stimulacijom Cys1 LTR. ECP-eozinofilni katjonski protein, ENT-eozinofilni neurotoksin

Tip ćelije	Proinflamatorna aktivnost ciljnih ćelija
Mastociti	Povećan influks kalcijumovih jona Povećana proliferacija Povećana produkcija MIP- $\alpha\beta$ /CCL4
Monociti/makrofagi	Povećana migracija Povećana produkcija ROS Povećano oslobađanje MMP-9 Povećana produkcija MCP-1 i IL-8 Povećana produkcija VEGF
Eozinofili	Povećana migracija Povećana adhezija na vaskularni endotel i epitel disajnih puteva Povećano oslobađanje ECP i ENT
Dendritske ćelije	Povećan influks kalcijumovih jona Povećana produkcija IL-8 Povećana produkcija IL-10
Neutrofilni	Povećan influks kalcijumovih jona Povećana produkcija ROS i azot monoksida

1.7.4 Antagonisti leukotrijenskih receptora

Antileukotrijenski lekovi spadaju u grupu antiinflamatornih lekova ili lekova za kontrolu astme. Direktni inhibitor enzima 5-LO (Zileuton) je jedini komercijalno dostupan inhibitor leukotriena koji se primenjuje u SAD-u. U Evropi su registrovani samo antagonisti leukotrijenskih receptora (ALTR) koji svoje dejstvo ostvaruju blokadom CysLT₁ receptora. Prva generacija ovih lekova je imala malu kliničku efikasnost, verovatno zbog male potentnosti ili niske specifičnosti, dok je druga generacija oko 200 puta potentnija i visoko specifična. Osnovni predstavnik ove grupe je Montelukast (Singulair) koji je prisutan i na našem tržištu.

ALTR imaju snažan antiinflamatornu aktivnost koja se zasniva na blokadi Cys LTR₁ čime se postiže bronhodilatacija, smanjenje inflamacije i sprečavanje remodelovanja. Zanimljivo je da su neutrofilni leukociti ekstremno senzitivni na primenu ovih lekova iako je gustina Cys LTR₁ na ovim ćelijama mala. Naime, pod dejstvo ALTR

dolazi do smanjenog influksa kalcijuma kroz membranu neutrofila što dovodi do smanjene produkcije ROS-a i azot monoksida i smanjenog oslobađanja MMP-8 ⁽⁹²⁾.

Tabela 4. Antiinflamatorna aktivnost montelukasta nezavisna od Cys-1 LTR

Antiinflamatorna aktivnost	Tip ćelije
Smanjena aktivnost 5-LO	Neutrofil, monocito/makrofagi
Inhibicija ciklične nukleotid fofsodiesteraze	Neutrofil, glatki mišići bronha
Smanjena aktivnost NF B	Monociti/makrofagi (T ćelije, epitelne ćelije, endotelne ćelije)
Inhibicija mikrozomalne prostaglandin E sintetaze-1	Monociti/makrofagi
Smanjenje eozinofilne adhezije i migracije	Eozinofili
Povećanje aktivnosti AMP-aktivisane protein kinaze	Nije dobro ustanovljeno

Zanimljivo je da ALTR ostvaruju i neke antiinflamatorne efekte koji su nezavisni od blokade Cys LTR1 receptora i to primarno delujući na neutrofile i makrofage. Za ispoljavanje ovog efekta potrebne su nešto više koncentracije leka u odnosu na one neophodne za blokadu receptora, ali se one i dalje nalaze u terapijskim okvirima. Prema do sada objavljenim istraživanjima, receptor nezavisni antiinflamatorni efekat nastaje različitim mehanizmima kao što su: (i) inhibicija 5-LO čime se postiže inhibicija i CysLT i LTB4 (ii) nespecifična inhibicija ciklične nukleotid-fosfodiesteraze koja dovodi do povećanja nivoa 3-cAMP i 5-cAMP koji su glavni regulatori proinflamatorne aktivnosti urođenog imuniteta ⁽⁹³⁾ (iii) inhibicija aktivnosti transkripcionog faktora kao što je NFkB, (iv) inhibicija sinteze prostaglandina E i (v) inhibicija adhezije eozinofila kao i njihove migracije. Receptor nezavisni efekat ALTR je prokazan u tabeli 4.

1.8 Pušenje i astma

1.8.1 Uvod

Istorijski podaci o upotrebi duvana datiraju još iz davnina, otprilike iz perioda od 5000-3000 godina p.n.e. U indijanskim plemenima Severne i Južne Amerike upotreba duvana je bila strogo ograničena na ritualne i medicinske svrhe, a verovalo se da će svako korišćenje u svrhu uživanja biti kažnjeno božijom kaznom. Na Evropski kontinent duvan je stigao nakon otkrića Amerike početkom XVI veka. Prvobitno je korišćen za umanjene tegoba reumatizma, glavobolje, zubobolje i otežanog disanja. Najveće zasluge u promovisanju duvana se pripisuju francuskom diplomatu na portugalskom dvoru, Žan Nikot de Villemain koji je 1560. godine poslao biljku i seme duvana iz Brazila u Pariz i ukazao na njegova lekovita svojstva. Biljka duvana je nazvana po ovom diplomatu "Nicotiana tabacum", a iz tog naziva je izveden i naziv glavnog sastojka duvana-nikotina⁽⁹⁴⁾.

Upotreba duvana kao sredstva za uživanje počinje tek sredinom XVII veka i to uglavnom u muškom društvu visokog staleža. Prvobitno je korišćen u vidu duvana za lule i žvakanje, a u XVIII veku postaje sve popularnije njegovo zamotavanje u papir. U početku se duvan uzgajao isključivo u kolonijalnim zemljama Engleske i Francuske zahvaljujući besplatnoj robovskoj radnoj snazi, dok se u XVIII veku zbog sve veće potrošnje njegovo uzgajanje premešta i na Evropski kontinent. Krajem XIX veka počinje masovna proizvodnja cigareta u raznim delovima Evrope, uključujući i Srbiju koja je imala svoje fabrike duvana u drugoj polovini XIX veka. U XX veku, potrošnja duvanskih proizvoda naglo raste, a pravu ekspanziju doživljava šezdesetih godina prošlog veka zbog čega je XX vek nazvan "vekom cigareta"⁽⁹⁵⁾. Uprkos današnjim saznanjima o uticaju ovih proizvoda na zdravlje stanovništva i globalno pokrenutim antipušačkim kampanjama, upotreba duvana u svetu je i dalje u porastu. Nikotin se danas nalazi na drugom mestu po potrošnji stimulanasa i supstanci koje izazivaju zavisnost - odmah iza kofeina i alkohola⁽⁹⁴⁾.

Prve debate o štetnosti duvana zabeležene su još početkom XVII veka. Jedan od prvih državnika koji je probao da zabrani njegovu upotrebu u svrhu uživanja je bio Murat IV, Sultan Osmanskog carstva. U Japanu je uzgajanje duvana smatrano velikim zločinom, a patrijarh moskovski je surovo kažnjavao proizvođače i distributere duvana. U Engleskoj su uvedene ogromne takse na uvoz duvana, dok je u Francuskoj, za vreme vladavine jednog od kraljeva iz dinastije Luj, pušenje kažnjavano smrtnom kaznom. Uprkos svim ovim inicijativama, upotreba duvana se nezaustavljivo širila Evropskim kontinentom. Nakon što su tadašnji evropski vladari shvatili koliki profit mogu imati od

uvođenja monopola na njegovu proizvodnju i stavljanje u promet, uvedene su takse i započeta je masovna proizvodnja. Ipak, do početka XX veka konzumiranje duvana se nije smatralo naročito štetnim. Prva saznanja o povezanosti karcinoma pluća i pušenja datiraju iz kasnih 20-tih godina prošlog veka, ali je tek alarmantan porast obolelih od bronhitisa, srčanih bolesti i tumora 50-tih godina prošlog veka ukazao na moguće štetne razmere konzumiranja ovog proizvoda. Na inicijativu tadašnjeg predsednika Sjedinjenih Američkih Država, JF Kenedija, načinjeno je opsežno istraživanje o uzročno-posledičnim vezama pušenja i nastanka bolesti ⁽⁹⁴⁾, a rezultati su ukazali na zapanjujuće podatke o štetnosti ove navike.

Danas se pušenje smatra najznačajnijim preventabilnim uzrokom morbiditeta i ranog mortaliteta. Nikotin, u kombinaciji sa ugljen monoksidom i katranom kao i ostalim sastojcima duvanskog dima, predstavlja ozbiljan riziko-faktor za bolesti srca i krvnih sudova; karcinoma pluća, gornjih disajnih puteva, jednjaka, bešike i cerviksa, kao i nastanka hronične opstruktivne bolesti pluća. Rizik za nastanak peptičkog ulkusa, cerebrovaskularnog insulta i patoloških fraktura je dva do četiri puta veći kod pušača, a čak 73% aktivnih pušača i 50% bivših pušača oboleva od neke hronične bolesti pluća. Prema podacima SZO, zbog pušenjem uslovljenih bolesti danas u svetu umire oko 6 miliona pušača i oko 600.000 pasivnih pušača ⁽⁹⁶⁾, što znači da pušenje direktno ubija jednu osobu u svetu na svakih 6 sekundi. Pušenje je direktno odgovorno za 90% smrti uslovljene karcinomom bronha i 80-90% smrti uslovljene HOBP i hroničnim bronhitisom ⁽⁹⁷⁾. Ukoliko se nastavi sadašnja tendencija porasta stanovništva i broja pušača, procenjuje se da će tokom 21. veka, pušenje cigareta prouzrokovati smrt kod oko jedne milijarde ljudi ^(3, 98).

Pušenje i dalje predstavlja masovni problem, ne samo u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju već i u visoko razvijenim zemljama Evrope. Prema podacima SZO iz 2010. godine (uzimajući u obzir različite definicije aktivnih pušača), prosečna prevalenca aktivnih žena pušača u 28 Evropskih zemalja je 27,8% a muškaraca 47,3%. Nešto noviji podaci dobijeni iz Eurobarometarskog istraživanja Evropske Komisije, baziranog na 26.752 anketiranih iz 27 Evropskih zemalja u 2012. godini, pokazuju da sveukupna prevalenca pušenja iznosi 28%, od čega je prevalenca kod muškaraca 32%, a kod žena 24%. Uzimajući u obzir starosne kategorije, prevalenca pušenja u kategoriji od 15-24 godine iznosi 29%, u kategoriji od 25-39 godina 37%, od 40-54 godine 34% i 17% kod osoba starijih od 55 godina. Takođe su zabeležene velike varijacije u prevalenci između pojedinih regiona, a kretale su se od 60,2% u Rusiji do 22,4% u Velikoj Britaniji (Slika 1)

⁽⁹⁹⁾. Prema podacima za Srbiju iz 2012. godine, prevalenca pušenja iznosi 38,1% kod muškarac i 29,9% kod žena ⁽¹⁰⁰⁾. Globalno posmatrano, svaki 4. stanovnik visokorazvijenih zemalja sveta odnosno svaki treći stanovnik ove planete je pušač ⁽¹⁰¹⁾.

1.8.2 Hemijska i farmakološka svojstva duvanskog dima i nikotina

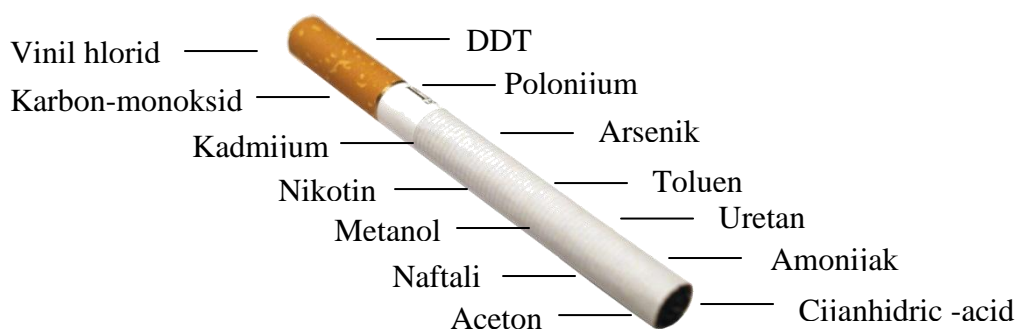
Pušenje cigareta je najpopularniji metod konzumiranja duvana, mada se duvanski proizvodi uzimaju i ušmrkavanjem, žvakanjem ili pušenjem preko muštikli, lula ili nargila. Tokom proizvodnje i prerade, duvanu se dodaju različiti aditivi i otrovne materije koje doprinose poboljšanju prinosa, arome i ukusa čime se obezbeđuje bolja prodaja i veća zarada. U procesu uzgajanja dodaje se radioaktivni polonijum-210 radi povećanja prihoda, a tokom industrijske prerade olovo kojim se koriguje ukus, titan-dioksid za izbeljivanje pepela, antifriz koji sprečava prekomerno sušenje, sumpor kojim se postiže žuta boja i razni drugi dodaci.

Duvanski dim se sastoji iz aerosola i gasova. Do danas je registrovano preko 7.000 različitih organskih i neorganskih jedinjenja, od kojih su neki dobro poznati toksini i kancerogeni (Slika 12). Nikotin je primarno odgovoran za stvaranje zavisnosti, kancerogeni učinak je dokazan kod 69 različitih supstanci, a toksični kod preko 400 drugih ⁽¹⁰²⁾.

Gasnu komponentu duvanskog dima čine mnogobrojni gasovi od kojih su najznačajniji ugljen-monoksid (3%), azot-oksidi, amonijak, nitrozoamini, cijanid, formaldehid i akrolein. Ove supstance imaju toksični efekat na mukocilijarni aparat i deluju iritativno na disajne puteve, dok karbon-monoksid sprečava vezivanje kiseonika za hemoglobin i u velikoj meri je odgovoran za štetne efekte pušenja nastale kod ploda prilikom pušenja u trudnoći.

Aerosol čini mešavinu čvrstih i tečnih partikula sačinjenu od čestica kartana i nikotina veličine oko 0,5 µm. *Katran* je verovatno najtoksičnija komponenta duvanskog dima koji se deponuje u plućima i ima visok kancerogeni potencijal. Aerosol se sastoji iz kompleksne mešavine policikličnih ugljovodonika, kao što su nitrozoamin, aromatični amini, benzopirein i radioaktivni polonijum-210. *Nikotin* je alkaloid koji čini oko 0,6-3% ukupne suve mase industrijskog duvana, a biljkama služi kao hemijska odbrana od insekata. Prosečna cigareta sadrži oko 10 mg nikotina od kojih se pušenjem unese 1-2 mg što zavisi od vrste duvana, brzine uvlačenja dima, volumena dima, dubine inhalacije kao i od veličine ostalog opuška. Nikotin se u cirkulaciji nalazi u jonizovanom obliku, što je njegova aktivna farmakološka forma. Maksimum koncentracije u plazmi postiže se već u

prvih 10 sekundi nakon inhalacije, a smanjuje se na polovinu u prvih 10 minuta. Zbog velike liposolubilnosti, nikotin se brzo redistribuira u tkivima. Metaboliše se u jetri putem citohroma P 450 pri čemu nastaju mnogobrojni metaboliti od kojih su najznačajniji: kotonini, nikotin-N-oksidi, nornikotin, nikotin glukuronid i drugi. Poluvreme eliminacije nikotina iz organizma iznosi 1-2 sata. Mentol inhibira metabolizam nikotina, zbog čega cigarete sa sadržajem mentola povećavaju poluvreme njegove eliminacije, a time i njegovo štetno dejstvo⁽¹⁰³⁾.



Slika 14. Sastojci duvanskog dima. Amonijak - koristi se u sredstvima za čišćenje, Arsen - nalazi se u otrovu za štakore, Benzen - koristi se u proizvodnji boja i sintetičkih guma, Butan - gas u upaljačima, Ugljen monoksid - otrovni gas, Kadmij - koristi se u baterijama, Cijanid - smrtonosni otrov, DDT - zabranjeni insekticid, Olovo - otrovan u većim dozama, Formaldehid - konzerviranje preparata, Metopren - insekticid, Maltiol - diabetički zaslađivač, Naftalen - koristi se za teranje moljaca, Metilni izocijanat - curenje ovog plina iz jedne indijske tvornice ubilo je više od 2000 ljudi u Bopalu 1984., Polonij - radioaktivni kancerogeni element.

Dim koji se stvara sagorevanjem cigarete udisanjem dospeva do plućnih alveola, a odatle procesom difuzije u cirkulaciju, krvne sudove, mozak i sve ostale organe. Posredstvom nikotinskih holinergičkih receptora, nikotin dovodi do povećanog oslobađanja neurotransmitera i hormona u mozgu, od kojih su najznačajniji acetilholin, dopamin, noradrenalin, vazopresin i beta endorfin. Povećano oslobađanje acetil-holina rezultuje povećanjem koncentracije, pamćenja i budnosti, beta-endorfin dovodi do smanjenja straha i poboljšanja raspoloženja, dok je oslobođeni dopamin odgovoran za euforično i opuštajuće dejstvo. Reakcija koju izaziva nikotin je, dakle slična reakciji koja nastaje nakon konzumacije drugih opojnih droga i predstavlja osnovu razvoja zavisnosti

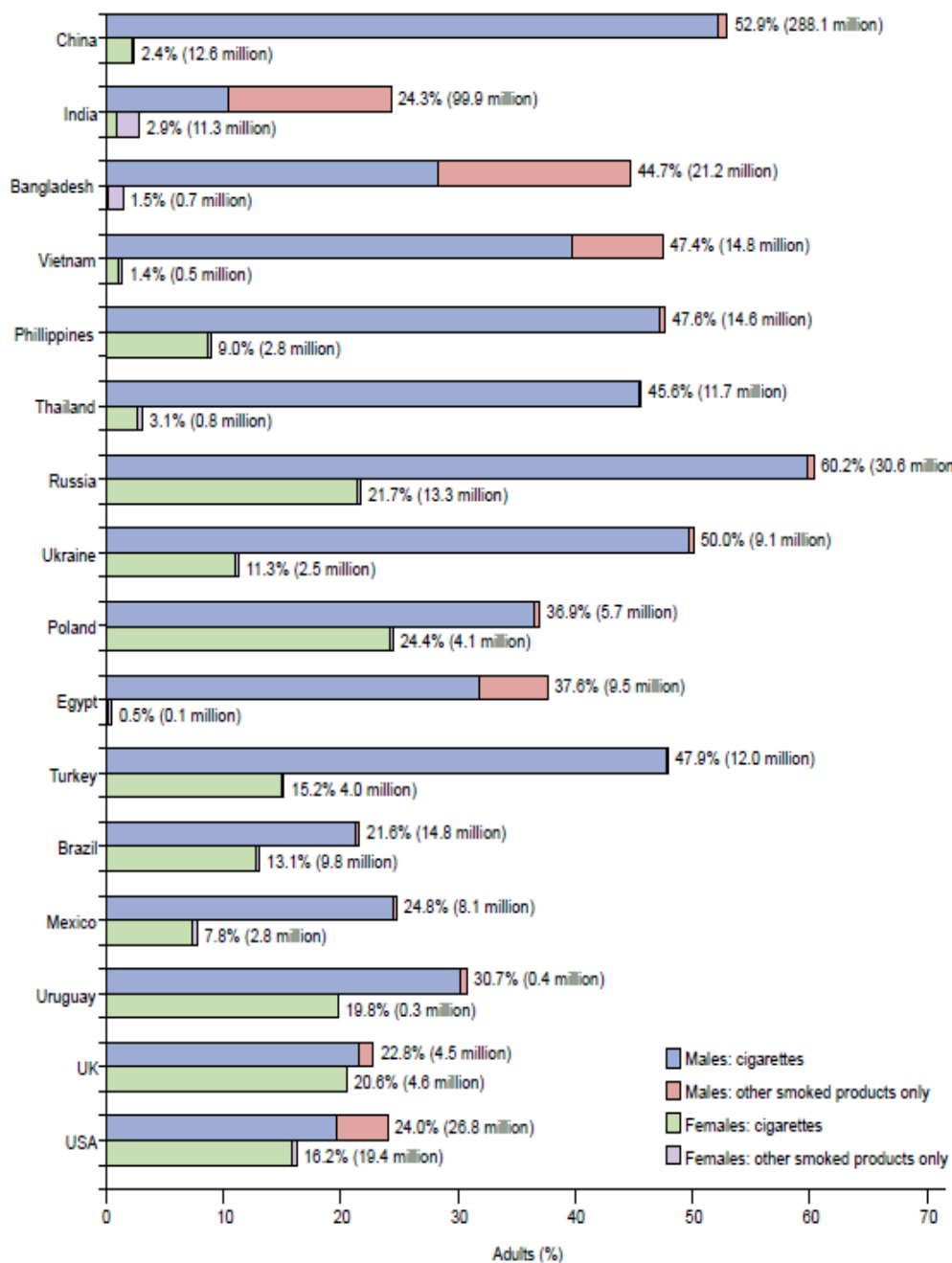
koja se, po intenzitetu izjednačuje sa kokainskom. Zbog brzog vremena polu-eliminacije, akutni efekti nikotina traju kratko što uslovljava potrebu za ponavljanjem konzumacije kako bi se održao stvoreni osećaj zadovoljstva. Prosečni pušač svakog dana popuši oko 20 cigareta, svaku popušenu cigaretu inhalira oko 10 puta, što znači da tokom jednog dana mozak pušača doživi oko 200 „nikotinskih udara zadovoljstava“ Osim mozga, nikotin stimuliše i nadbubrežnu žljezdu dovodeći do povećanog oslobađanja epinefrina koji uzrokuje povećanje krvnog pritiska, broja respiracija i srčane frekvence ⁽¹⁰⁴⁾. Nastanak zavisnosti je potpomognut i prisustvom drugih štetnih supstanci u duvanskom dimu. Tako npr., acetil-aldehid dovodi do smanjene razgradnje monoamino-oksidase (MAO) koja je odgovorna za razgradnju dopamina u mozgu. Na ovaj način se inhibiše zaštitni efekat MAO i favorizuje efek nikotina, koji opet sam po sebi, nema veliki uticaj na metabolizam MAO ⁽¹⁰⁵⁾.

Duvanska zavisnost se definiše kao skup ponašajnih, kognitivnih i psiholoških fenomena koji nastaju nakon ponavljane upotrebe duvana, a podrazumeva strogu želju za duvanom, poteškoće u kontroli pušenja, nastavku uprkos svesnosti o štetnim posledicama, razvojem povećane tolerancije na nikotin i apstinencijalnog sindroma. Značajno zavisni pušači puše preko 10 cigareta na dan, sa prvom popušenom cigaretom unutar prvog sata nakon buđenja ⁽¹⁰⁶⁾. I pored dobro sprovedenog programa prekida pušenja, relapsi su česti i komparabilni sa relapsima kod alkoholizma ili narkomanije (heroinske zavisnosti), a mogu se javiti i posle više godina prekida ⁽¹⁰⁷⁾. Prema podacima SZO, godišnje oko 35 miliona ljudi pokuša sa prestankom pušenja od kojih 85% ponovo započne već u prvoj nedelji prestanka. Većina pušača sa respiratornim tegobama je imala više neuspešnih pokušaja prekida pušenja. Žene su sklone stvaranju jače nikotinske zavisnosti od muškaraca iako generalno puše manje cigareta na dan i imaju tendenciju da koriste cigarete sa nižim nikotinskim sadržajem. Žene se ređe odlučuju za prestanak pušenja i češće imaju relapse nakon pokušaja prestanka ⁽¹⁰⁸⁾. Novije studije pokazuju da i genetske karakteristike pojedinaca takođe utiču na stepen nikotinske zavisnosti. Tako na primer, osobe koje imaju genetsku predispoziciju za sporo metabolisanje nikotina, puše manje cigareta na dan i imaju veću mogućnost uspešnog prestanka u odnosu na one kod kojih je matabolisanje nikotina brzo ^(109,110). Već u prvih nekoliko sati nikotinske apstinencije ispoljavaju se znaci farmakološke zavisnosti u vidu pojave anksioznosti, iritabilnosti, povećanja žudnje, depresije, kognitivnih poremećaja, poremećaja pažnje i spavanja i povećanja apetita. Ovi simptomi dostižu svoj maksimum tokom prvih nekoliko dana i obično traju nedeljama, a ponekad i mesecima ^(105,111). Osim farmakoloških

efekata, osećaj zadovoljstva stvaraju i određene „ritualne navike“ koje su udružene sa pušenjem što prestanak pušenja čini još težim. Duvanska zavisnost je prema poslednjoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) svrstana u bolesti zavisnosti pod šifrom F.17 ⁽⁸⁾.

1.8.3 Uticaj pušenja na astmu

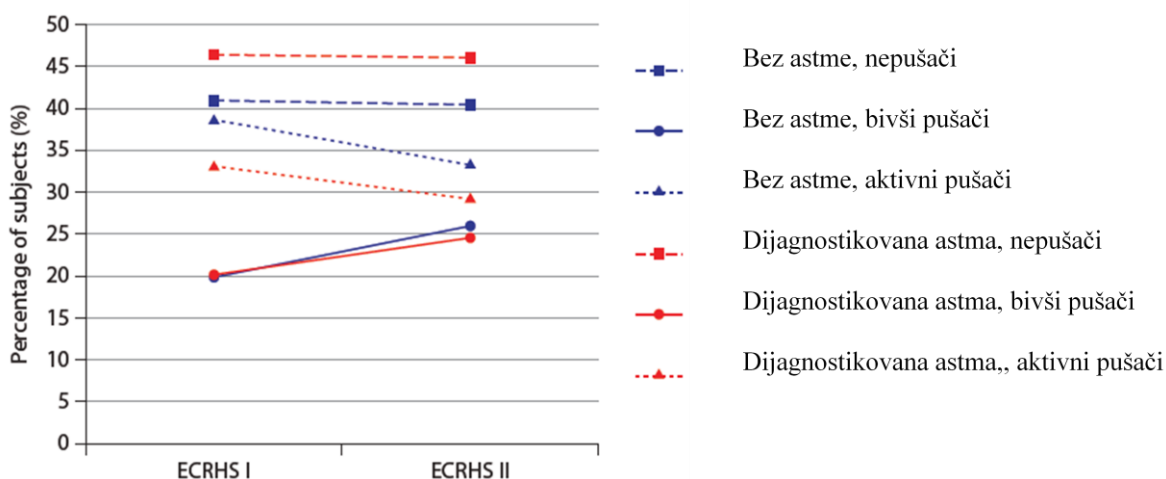
Mnogobrojne studije su pokazivale iznenađujuće visoku stopu aktivnih pušača kod adolescenata i odraslih sa astmom, koja je bila približna stopi aktivnih pušača u opštoj populaciji ^(112, 113, 114). Ipak, stopa pušenja u visoko-razvijenim Evropskim zemljama je signifikantno redukovana u poslednjih 20-tak godina, a prema poslednjim istraživanjima procenat aktivnih pušača među pacijentima sa astmom takođe je u padu ⁽¹¹⁵⁾. U prospektivnoj epidemiološkoj studiji sprovedenoj u Kopenhagenu od 1976. do 2004. godine, zabeležen je pad prevalencije pušenja sa 60% na oko 30% ⁽¹¹⁶⁾, dok je studija respiratornog zdravlja Evropskih zemalja (ECRHS), sprovedena u dve etape: ECRHS I od 1991-1993. i ECRHS II od 1998-2002. godine, takođe pokazala signifikatnan trend opadanja prevalencije pušenja i kod zdravih ali i kod obolelih od astme ⁽¹¹⁵⁾.



Slika 15. Proporcija aktivnih pušača cigareta ili drugih duvanskih produkata (u milionima) starosti od 15 godina i više u odnosu na pol. Podaci iz Velike Britanije, SAD i 15 GATS zemalja (GATS-Global Adults Tobacco Survey) ⁽⁹⁹⁾.

U studiji Helene Backman i saradnika, ispitivana je udruženost i promena respiratornih simptoma, pušenja i astme u period od 1996. do 2006. godine ⁽¹¹⁷⁾. Prema ovom istraživanju, u navedenom periodu je došlo do signifikantnog pada prevalencije respiratornih simptoma:; kašlja sa 12,4 na 10,1%, produkcije sputum sa 19% na 15%, hroničnog produktivnog kašlja sa 7,3% na 6,2% i rekurentnog zviždanja u grudima sa

13,4 na 12%, dok je procenat pacijenata koji imaju zviždanje udruženo sa astmom ostao neizmenjen. Ova promena je nastala uporedo sa smanjenjem prevalence pušenja sa 27,4% na 19,1% i porastom obolelih od astme sa 9,4% na 11,6%. U zaključku studije se navodi da se nakon korekcije svih faktora koji mogu uticati na rezultate, porast obolelih od astme može smatrati posledicom porasta ukupne prevalence astme i da nije u vezi sa navikom pušenja.



Slika 16. Procenat nepušača, bivših pušača i pušača u ECRHS I i ECRHS II u odnosu na sadašnji status astme. ECRHS I: među zdravima, 43% je bilo nepušača, 18% bivših pušača, 10% onih koji prestaju da puše i 30% pušača, dok je među astma pacijentima bilo 48% nepušača, 18% bivših pušača, 8% onih koji prestaju i 26% pušača ⁽¹¹⁵⁾.

Zabrinjava podatak da je veliki procenat nepušača sa astmom svakodnevno izložen duvanskom dimu. Studija sprovedena u Italiji, Kanadi i SAD je pokazala da 42-58% astma pacijenata živi sa barem jednim aktivnim pušačem ili je na neki drugi način svakodnevno izloženo dimu cigarete ⁽¹¹⁸⁾. Ukoliko se koriste biološki markeri, kao što je merenje serumskih vrednosti kotonina, hronična ekspozicija se može registrovati kod preko 90% pacijenata. Pasivno pušenje predstavlja takođe značajan faktor rizika za razvoj pušenjem uslovljenih bolesti. Dim koji izbacuju pušači tokom ekshalacije i kojem su izloženi pasivni pušači, čini oko 15% totalne ekspozicije duvanskom dimu, a partikule koje nastaju tokom sagorevanja vrha cigareta su mikrometarske veličine i dospevaju do najnižih delova disajnih puteva i plućnog parenhima ⁽¹¹⁹⁾. U neke od najznačajnijih iritantnih gasova koji doprinose razvoju bolesti tokom pasivnog pušenja spadaju amonijak, azot-dioksid, sulfur dioksid, hidrogen cijanid i akrolein ⁽¹²⁰⁾.

Ostalo je kontraverzno pitanje da li pušenje utiče na nastanak astme. Prema rezultatima istraživanja sprovedenim od strane Piipari i saradnika ⁽¹²¹⁾, rizik za nastanak astme je signifikanto povišen među pušačima i bivšim pušačima u komparaciji sa nepušačima (OR 1,33 i 1,49), dok je Bjornsson pronašao da je prevalencija astme jednaka kod pušača i nepušača (ECRHS). Prema istraživanju sprovedenom od strane Gilliland i saradnika, deca koja u detinjstvu nisu bila izložena duvanskom dimu i nisu imala alergije, nakon započinjanja pušenja imaju 5,2 puta veću šansu razvija astmu ⁽¹²²⁾. U longitudinalnoj trogodišnjoj analizi švedskih učesnika Evropskog istraživanja respiratornog zdravlja (ECRHS) znatno viša incidenca astme je dobijena kod aktivnih pušača u odnosu na nepušače i to više kod neatopičara u odnosu na atopičare (mada bez statističke značajnosti za poslednju korelaciju). U Italijanskoj grupi ispitanika istog istraživanja je suprotno, dobijena niža incidence astme kod pušača u odnosu na nepušače. Sa druge strane, upoređujući bronhijalnu hiperraktivnost kao jednu od osnovnih karakteristika astme, kod 4.000 ispitanika nakon 9 godina praćenja, ustanovljeno je da se ona ne menja tokom života kod nepušača, ali se signifikanto pogoršava kod pušača. Ova promena je nezavisna od većeg propadanja plućne funkcije kod pušača, senzibilizacije ili promene senzibilizacije na inhalatorne alergene. Zajedno gledano, uzimajući u obzir sve složene interakcije pušenja, opadanja plućne funkcije i nastanka astme, za sada nije moguće dobiti jasnu korelaciju između posmatranih parametara.

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE REZULTATA

Ciljevi istraživanja:

1. Utvrditi efikasnost terapijskih modaliteta (inhalatorni kortikosteroidi u kombinaciji sa dugodelujućim beta-2-agonistima ili inhalatorni kortikosteroidi u kombinaciji sa antagonistima leukotrijenskih receptora) u postizanju dobre kontrole astme kod pušača.

2. Utvrditi promenu forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi kod pušača nakon uvođenja kombinovane antiinflamatorne terapije u odnosu na nepušače.

3. Utvrditi promenu kvaliteta života pušača nakon primene kombinovane antiinflamatorne terapije u odnosu na nepušače.

4. Utvrditi koliki je procenat pušača postigao dobru kontrolu bolesti primenom kombinovane antiinflamatorne terapije.

Hipoteze rezultata:

U oba terapijska modaliteta nepušači brže i u većem procentu ostvaruju dobru kontrolu bolesti

U podgrupi pušača bolja kontrola bolesti se postiže kombinacijom inhalatornih kortikosteroida i antagonista leukotrijenskih receptora.

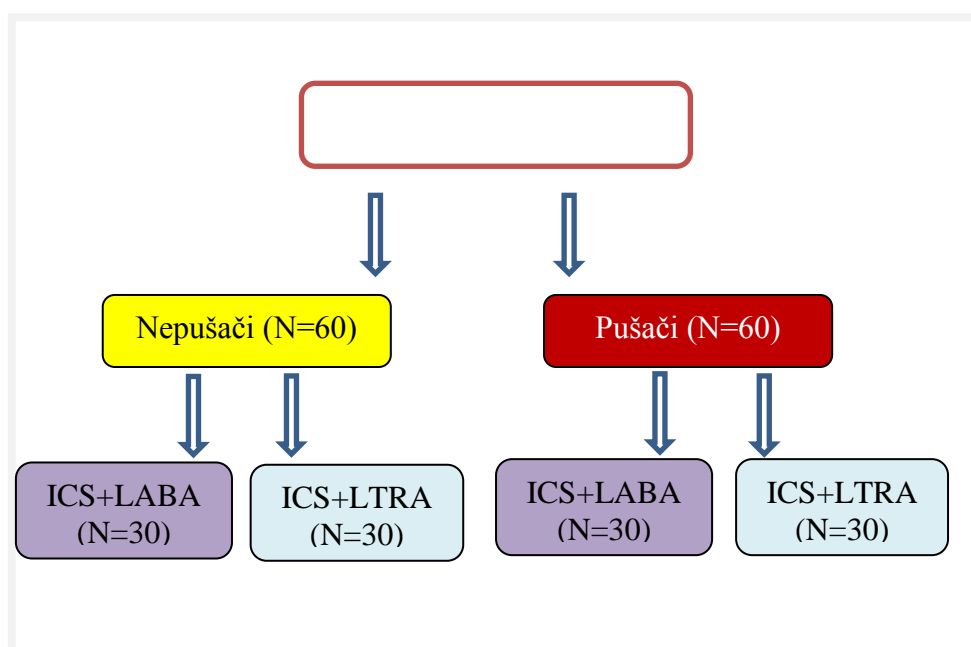
Pušači i nepušači ostvaruju veći porast forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi kombinovanom primenom inhalatornih kortikosteroida i beta-2-agonista dugog dejstva u odnosu na kombinaciju inhalatornih kortikosteroida i antagonista leukotrijenskih receptora.

Značajna promena kvaliteta života se ostvaruje samo u grupi nepušača u oba modaliteta lečenja.

3 ISPITANICI, MATERIJAL I METODE

3.1 Ispitanici i način izbora uzorka

Ispitivanje je sprovedeno kod pacijenta obolelih od astme starosti od 18 do 50 godina, oba pola, pušača i nepušača upućenih na prvi ili ponovni pregled u Alergološku ambulantu Instituta za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica od strane lekara opšte prakse. Analizirano je ukupno 120 pacijenata stratifikovanih u dve jednake grupe - 60 pušača i 60 nepušača. U grupu nepušača su svrstani pacijenti koji, prema anamnestičkim podacima, nisu nikada pušili cigarete ili druge derivate duvana ili su prekinuli pušenje najmanje godinu dana pre uključanja u ispitivanje, a imali su manje od 2 paklo/godine pušačke istorije. U grupu pušača su svrstani aktivni pušači koji su, prema anamnestičkim podacima, imali više od 2 a manje od 15 paklo/godina pušačkog staža i pušili više od 10 i manje od 40 cigareta na dan. Pacijenti iz svake grupe su randomizovani u dve podgrupe, u zavisnosti od daljeg lečenja; Modalitet 1: lečenje sprovedeno fiksnom kombinacijom niskih doza inhalatornih kortikosteroida i β 2-adrenergičkih agonista dugog dejstva ili Modalitet 2: lečenje sprovedeno kombinacijom niskih doza inhalatornih kortikosteroida i antagonista leukotrijenskih receptora (Šema 1)



Slika 17. IK-inhalatorni kortikosteroidi, DDBA-dugodelujući beta2 agonisti, ALTR-antagonisti leukotrijenskih receptora

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u istraživanje;

- dijagnoza astme postavljena na osnovu smernica Globalne inicijative za lečenje i prevenciju astme, najmanje 6 meseci pre početka ispitivanja
- monoterapija niskim dozama inhalatornih kortikosteroida (do 400 mcg beklometazon dipropionata ili ekvivalenta) u trajanju od najmanje 4 nedelje pre početka istraživanja
- loša kontrola astme procenjena na osnovu Upitnika za kontrolu astme - ACQ (ACQ eng. Asthma Control Questionnaire)
- prebronhodilatatorne vrednosti FEV1 \geq 60%

Randomizaciju je izvelo tehničko osoblje koje nije bilo uključeno u ispitivanje izvlačenjem koverata u kojima su terapijski modaliteti biti obeležen brojevima 1 i 2.

Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz istraživanja

- Lečenje visokim dozama inhalatornih kortikosteroida 4 nedelje pre uključanja u istraživanje
- Upotreba β 2-agonista dugog dejstva, antagonista leukotrijenskih receptora ili ksantina 2 nedelje pre uključanja u istraživanje
- pogoršanje astme ili infekcija respiratornog trakta u prethodne četiri nedelje
- lečenje oralnim ili intravenskim kortikosteroidima u prethodnih 6 nedelja
- trudnoća, dojenje ili planiranje trudnoće
- starost pacijenta preko 50 godina
- pušenje više od 40 cigareta/dan ili više od 15 paklo/godina
- ekstremna gojaznost (BMI veći od 40)
- prisustvo komorbiditeta, izuzev atopijskih bolesti (ekcema, urtikarija, preosetljivost na lekove) i rinitisa (alergijskog i nealergijskog)
- postojanje podataka o bilo kakvoj alergijskoj manifestaciji na ispitivane lekove
- postojanje bilo kakve kontraindikacije za primenu ispitivanih lekova
- nemotivisanost za učešće u istraživanju

3.2 Metodologija rada

Inicijalno su kod svih pacijenata zabeleženi:

- antropometrijski i biološki podaci (pol, životno doba, telesna visina, telesna masa),
- pridružena alergijska oboljenja (rinitis, urtikarija, medikamentozna alergija),
- simptomi bolesti (epizode gušenja sa sviranjem u grudima i iskašljavanja tokom prethodne dve nedelje) i znaci bolesti (auskultatorni nalaz na plućima).

Inicijalno su svi pacijenti popunili:

- Upitnik za kontrolu astme (Asthma Control Questionnaire - ACQ).
- Upitnik za kvalitet života u astmi "Mini Upitnik za kvalitet života u astmi" (Mini Asthma Quality of Life Questionnaire- Mini AQLQ).

Svim pacijentima je inicijalno urađeno:

- Kožno alergološko ispitivanje na standardne inhalacione alergene
- spirometrijsko ispitivanje plućne funkcije: pre-bronhodilatatorni FEV₁(L), post-bronhodilatatorni FEV₁(L), pre-bronhodilatatorni FEV₁% predviđenih normi, postbronhodilatatorni FEV₁% predviđenih normi, forsirani vitalni kapacitet (FVC) apsolutnih vrednosti (L) i forsirani vitalni kapacitet (FVC) % predviđenih normi, odnos FEV₁/FVC x 100, vršni ekspirijumski protok (PEF)

Svaki pacijent je kontrolisan četiri puta; prilikom uključivanja u studiju, nakon 4 nedelje, 12 nedelja i 24 nedelje i tokom svakog teškog ili srednje teškog pogoršanja bolesti. Tokom svake kontrole su zabeleženi:

- simptomi i znaci bolesti,
- kontrola astme na osnovu „Upitnika za kontrolu astme“
- kvalitet života u astmi na osnovu „Mini upitnika za kontrolu astme“
- spirometrija (nakon popunjavanja upitnika)
- vreme do postizanja prve kontrolisane nedelje
- pojava egzacerbacija i lekovi korišćeni u lečenju pogoršanja (vreme do pojave prve egzacerbacije i stopa egzacerbacija)

Ukoliko je tokom studije došlo do pogoršanja, pacijenti su se javljali u Alergološku ambulantu Instituta za plućne bolesti Vojvodine, i svako pogoršanje je bilo lečeno prema GINA (Globalna Inicijativa za Lečenje i Prevenciju Astme) smernicama. Nakon pogoršanja lečenje je bilo nastavljeno istim terapijskim režimom kao i pre pogoršanja.

Upitnik za kontrolu astme ⁽⁴⁸⁾ se bazira na sećanju pacijenata o postojanju nedostatka vazduha, noćnog buđenja, težine simptoma prilikom jutarnjeg buđenja, ograničenja aktivnosti, sviranja u gudima i potrebe za beta-2 adrenergičkim agonistima kratkog dejstva u proteklih sedam dana kao i vrednosti spirometrijski izmerenog pre-bronhodilatatornog FEV1. Svih sedam mernih parametara su skorovani od 0–6 (0=dobra kontrola, 6=loša kontrola), a ukupni skor predstavlja srednju vrednost mogućih odgovora za sva pitanja (rang, 0–6). Optimalna granična vrednost za dobru kontrolu je vrednost ukupnog skora koja je manja ili jednaka 0,75 dok vrednosti ukupnog skora koje su veće ili jednake sa 1,50 potvrđuju lošu kontrolu astme. Minimalna značajna razlika predstavlja promenu u skor u od 0,5 između dve posete.

Kratki upitnik za kvalitet života u astmi ⁽¹²³⁾ (Mini Asthma Quality of Life Questionnaire - MiniAQLQ) se sastoji od 15 pitanja koja uključuju: 5 pitanja o simptomima bolesti, 4 pitanja o limitaciji aktivnosti bolesnika, 3 pitanja o emocionalnom funkcionisanju bolesnika i 3 pitanja o spoljnim činiocima. Sva pitanja su skorovana na skali od 1-7, a rezultat je srednja vrednost mogućih odgovora na sva pitanja i pojedinačnih skorova za sve 4 oblasti. „Minimalna značajna razlika“ predstavlja promenu u skor u od 0,5 i to kako za pojedine oblasti tako i za ukupan skor, promena od 1,0 se može smatrati umerenom, a veća od 1,5 velikom promenom kvaliteta života.

Oba upitnika su pacijenti popunjavali samostalno pre razgovora sa lekarom i pre ispitivanja plućne funkcije.

Kožno alergološko ispitivanje na standardne inhalacione alergene (buđ, kućna prašina, grinje perje, posteljina, polen stabla, polen trava, polen korova, dlaka psa, dlaka mačke kao i pozitivna i negativna kontrola) je rađeno prema preporukama Evropske Akademije za Alergologiju i Kliničku Imunologiju ⁽¹²⁴⁾. Za testiranje su se koristili standardni rastvori alergena pripremljeni od strane Instituta za alergologiju i virusologiju „Torlak“. Kao pozitivna kontrola se koristio rastvor histamina koji određuje normoreaktivnost kože. Kao negativna proba se koristio rastvarač korišćen u tehnološkom procesu izrade alergena kojim se utvrđuje nespecifična reaktivnost kože, odnosno lažno pozitivna reakcija. Test se izvodi tako što se na volarnu stranu podlaktice

pipetom nanosi kap alergena, a zatim se lancetom izvrši skarifikacija kože. Rezultati su se očitavali nakon 15 minuta tako što je merena veličina indurata na mestu skarifikacije. Pozitivnom se smatrala reakcija koja je za 3 mm veća od negativne kontrole.

Ispitivanje plućne funkcije je podrazumevalo spirometrijska merenja na otvorenom spirometrijskom sistemu "Pneumoscreen II/2" ili na aparatu master-lab firme E. Jeager-Wurzburg na kojem su se vršila i pletizmografska merenja. Spirometrijsko praćenje podrazumevalo je praćenje: forsiranog vitalnog kapaciteta-FVC u apsolutnim vrednostima (L) i FVC % predviđene norme, prebronhodilatatorni FEV₁ (L), prebronhodilatatorni FEV₁% predviđene norme, odnos FEV₁/FVC x 100, postbronhodilatatorni FEV₁ u apsolutnim vrednostima (L) i postbronhodilatatorni FEV₁% predviđene norme. Sva merenja su bila izvedena u skladu sa smernicama datim od strane Evropskog Respiratornog Udruženja ⁽³⁰⁾, a u odnosu na referentne vrednosti Evropske zajednice za uglj i čelik (CECA II 1983).

Prebronhodilatatorni FEV₁ je definisan kao FEV₁ izmeren nakon ukidanja bronhodilatatora u odgovarajuće dugom vremenu (jednako ili više od 6 sati za kratkodelujuće bronhodilatatore odnosno jednako ili više od 12 sati za dugodelujuće bronhodilatatore) ⁽¹²⁵⁾. Postbronhodilatatorni FEV₁ je definisan kao FEV₁ izmeren 15 minuta nakon administracije 400 mcg salbutamola ili ekvivalenata.

Teško pogoršanje astme podrazumevalo je teško pogoršanje astme koje zahteva sistemsku upotrebu kortikosteroida (oralnih ili parenteralnih) ili četverostruko povećanje doze inhalatornih kortikosteroida u poređenju sa stabilnom fazom bolesti, u trajanju od najmanje tri uzastopna dana. Ponovna primena kortikosteroida sa razmakom od najmanje nedelju dana se posmatrala kao ponovna teška egzacerbacija ⁽¹²⁶⁾.

Srednje teško pogoršanje astme podrazumevalo je pogoršanje simptoma bolesti, plućne funkcije ili povećanu upotrebu bronhodilatatora koje može trajati dva dana ili više i zahteva promenu tretmana koja će prevenirati pojavu teške egzacerbacije ali ne zahteva primenu sistemskih kortikosteroida ili hospitalizaciju.

3.3 Ustanova u kojoj je izvedeno istraživanje

Ovo istraživanje je sprovedeno u Institutu za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, visoko specijalizovanoj ustanovi za dijagnostiku i lečenje plućnih bolesti. U Alergološkoj ambulanti su svi ispitanici pregledani, načinjene su kožne probe na standardne inhalatorne alergene i ispitanici su samostalno popunjavali upitnike za

kontrolu astme i kvalitet života u astmi. Ispitivanje plućne funkcije je načinjeno u Zavodu za patofiziologiju disanja.

4 STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

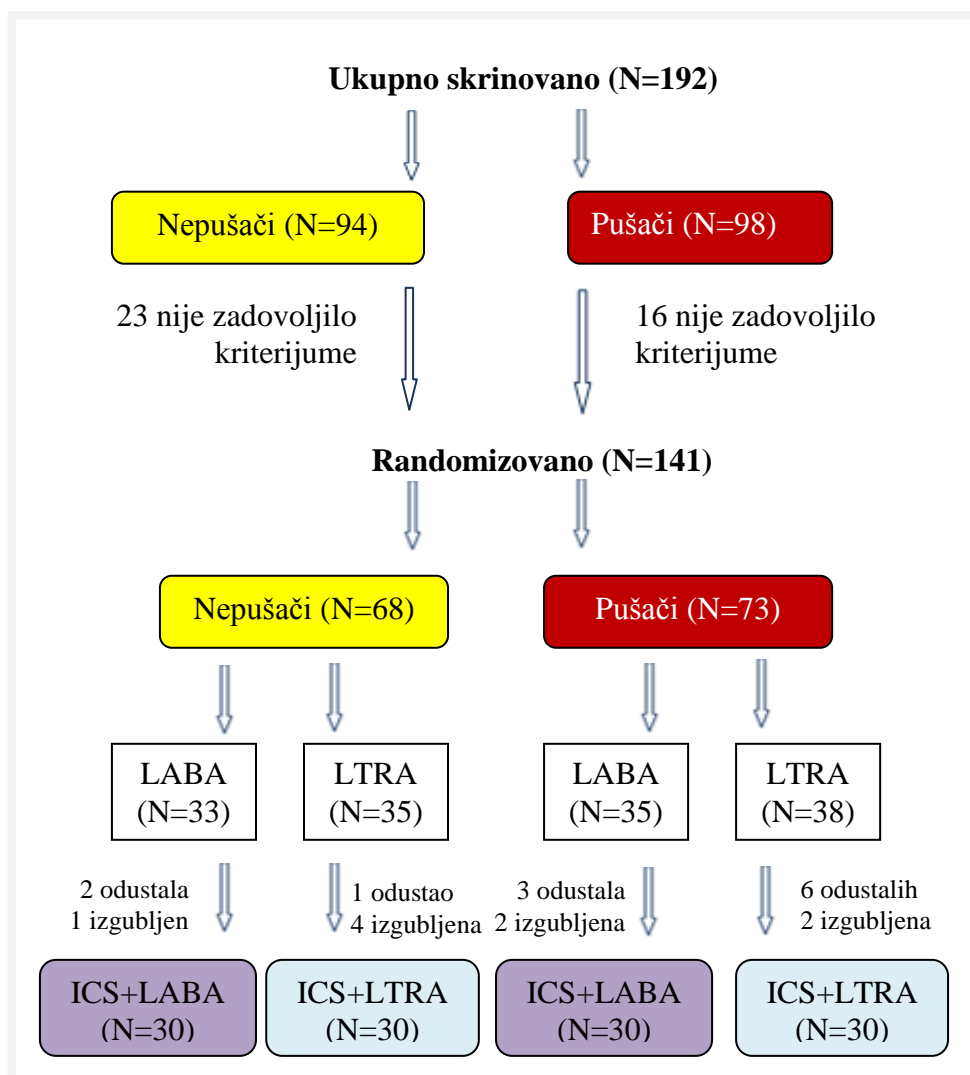
Prikupljeni podaci su uneti u kompjutersku bazu podataka na PC računaru, a za obradu podataka se koristio statistički program SPSS (ver. 13). Kontinuirane varijable su prezentovani kao srednje vrednosti i standardne devijacije odnosno kao medijane i percentili, dok su kategorijske varijable predstavljene kao apsolutne i relativne vrednosti. Značajnost razlika za kontinuirane varijable su testirani parametrijskim (t-test, ANOVA) i neparametrijskim (Mann-Whitney U test) testovima, dok se komparacija kategoričkih varijabli vršila χ^2 testom i Fisher Exact testom. Vrednosti $p < 0,05$ se smatrala statistički značajnom. ROC analizom su određene optimalne vrednosti senzitivnosti i specifičnosti za granične vrednosti numeričkih parametara za multivarijantnu analizu.

Faktori povezani sa dobrom kontrolom astme u univarijantnoj analizi ($p < 0,05$) su uneti u model multivarijantne analize, kako bi se utvrdio nezavistan uticaj ovih faktora na kontrolu astme.

Rezultati rada su prezentovani tabelarno i grafički uz tekstualni komentar.

5 REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Ispitivanje je bilo prospektivno, stratifikovano-randomizovano, otvoreno izvedeno u celini u Institutu za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica. Ukupno je randomizovano 141 pacijenat, 68 u grupi nepušača i 73 u grupi pušača. Ispitivanje je završilo 120 pacijenata; 60 pušača i 60 nepušača (Figura 1).



Slika 18. Tok participacije pacijenata tokom studije

5.1 Demografske karakteristike pacijenata

Među ispitivanim pacijentima bilo je 65,8% žena, distribucija prema polu je bila podjednaka u svim grupama i nije bilo statistički značajne razlike u pojedinim podgrupama (tabela 5). Prosečna starost pacijenata je bila $32,5 \pm 8,6$ godine (opseg 18-50 godina), nepušači su bili statistički značajno mlađi od pušača ($p=0,013$). Prosečna dužina bolesti pre uključenja u studiju je bila $5,7 \pm 4,1$ godina (opseg 1- 20 godina), pri čemu su nepušači stratifikovani u terapijsku grupu DDBA bili statistički značajno duže bolesni od pacijenata iz ostalih grupa ($p = 0,015$, Kruskal Wallis Test). Pušači su u proseku imali $7,28 \pm 4,2$ paklo-godina (p/g) pušačkog staža (opseg 2-15) bez razlike u odnosu na stratifikovane grupe (DDBA = $7,53 \pm 4,3$ vs. ALTR = $7,03 \pm 4,1$; $p = 0,623$

Tabela 5. Demografski podaci pacijenata po grupama

Parametar	Grupa	DDBA-NP (N= 30)	DDBA-P (N= 30)	ALTR-NP (N= 30)	ALTR-P (N= 30)	Ukupno (N=120)
Pol	Muškarci	10 (33,3%)	7 (23,3%)	10 (33,3%)	14 (46,7%)	41 (34,2%)
p=0,300	Žene	20 (66,7%)	23 (76,7%)	20 (66,7%)	16 (53,3%)	79 (65,8%)
Starost	Prosek (SD)	30,2 (8,9)	36,4 (8,5)	30,3 (8,5)	33,3 (7,4)	32,5 (8,6)
p=0,013	min-max	18-50	22-50	18-45	21-48	18-50
Trajanje astme	Prosek (SD)	7,2 (3,9)	5,0 (3,9)	5,3 (3,9)	5,3 (4,4)	5,7 (4,1)
p=0,015	min-max	1-11	1-13	1-11	1-20	1-20

U odnosu na nivo obrazovanja najviše je bilo pacijenata sa višom (40,8%) i srednjom školom (31,7%), odnosno fakultetski obrazovanih pacijenata (23,3%). Iako je u grupama nepušača viši nivo obrazovanja, nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,128$) u odnosu na grupe prema pušačkoj navici i primenjenom terapijskom modalitetu (tabela 6).

Tabela 6. Obrazovanje pacijenata po grupama

Obrazovanje	DDBA-NP (N= 30)	DDBA-P (N= 30)	ALTR- NP (N= 30)	ALTR-P (N= 30)	Ukupno (N= 120)
PKV	6,7%	3,3%	0,0%	6,7%	4,2%
Srednja	16,7%	40,0%	23,3%	46,7%	31,7%
Viša	53,3%	43,3%	43,3%	23,3%	40,8%
Fakultet	23,3%	13,3%	33,3%	23,3%	23,3%

Alergijski rinitis je bio prisutan kod 76,7%, češći je bio u grupi nepušača (81,7%) nego u grupi pušača (71,7%), ali razlika nije bila statistički značajna ($p=0,281$). U grupama pušača ($p=0,252$), odnosno nepušača ($p=1,000$) nije bilo razlike u pojavi AR u odnosu na primenjenu terapiju. Od ostalih pridruženih bolesti ekcem je prijavilo 10% ispitanika, alergiju na medikamente 6,7% i urtikariju 1,7%. Pozitivna porodična anamneza astme je zabeležena kod 42,5% ispitanika. Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na nasledni faktor i pridružena alergijska oboljenja između grupa pacijenata u odnosu na pušačku naviku i primenjeni modalitet lečenja (tabela 7).

Tabela 7. Pridružena alergijska oboljenja pacijenata po grupama

Faktor rizika	DDBA-NP (N= 30)	DDBA-P (N= 30)	ALTR-NP (N= 30)	ALTR-P (N= 30)	Ukupno (N= 120)	P
Rinitis	83,3%	63,3%	80,0%	80,0%	76,7%	0,251
Urtikarija	3,3%	0,0%	3,3%	0,0%	1,7%	0,565
Ekcem	13,3%	6,7%	10,0%	10,0%	10,0%	0,864
Alergije na lekove	16,7%	3,3%	6,7%	0,0%	6,7%	0,058

Atopijska konstitucija pozitivnim prick testom na inhalatorne alergene je dokazana kod 75% ispitanika. U grupi ALTR-nepušači, barem jedan pozitivan prick test je imalo 96,7% ispitanika, dok je najmanji broj (procenat) pacijenata sa atopijskom konstitucijom bilo u grupi DDBA nepušači (70,0%). Razlika u pojedinim grupama je bila statistički značajna ($p= 0,004$). Najviše pacijenata je imalo pozitivan prick test na grinje (55,8%) i mešavinu polena koriva (49,2%), potom na mešavinu polena trave (45,0%), prašinu (44,2%) i mešavinu polena drveća (31,7%) (tabela 8).

Tabela 8. Prick test po grupama pacijenata

Prick test	DDBA-NP (N= 30)	DDBA-P (N= 30)	ALTR-NP (N= 30)	ALTR-P (N= 30)	Ukupno (N= 120)	P
Prašina	43,3%	36,7%	60,0%	36,7%	44,2%	0,219
Grinje	53,3%	43,3%	70,0%	56,7%	55,8%	0,219
Polen drвета	33,3%	23,3%	33,3%	36,7%	31,7%	0,709
Trava	40,0%	30,0%	66,7%	43,3%	45,0%	0,033
Korov	50,0%	33,3%	63,3%	50,0%	49,2%	0,143
Dlaka psa	6,7%	3,3%	3,3%	3,3%	4,2%	0,890
Mačka	3,3%	3,3%	3,3%	3,3%	3,3%	1,000
Duvan	0,0%	6,7%	3,3%	3,3%	3,3%	0,558
Aspergillus	0,0%	3,3%	3,3%	3,3%	2,5%	0,795
Bubašvaba	0,0%	3,3%	0,0%	0,0%	0,8%	0,388
Barem jedan pozitivan test	70,0%	56,7%	96,7%	76,7%	75,0%	0,004

5.2 Upitnik za kontrolu astme

(Asthma Control Questionnaire - ACQ)

Upitnik za kontrolu astme ACQ je popunjavan na svakoj viziti (inicijalno, nakon 4, 12 i 24 nedelje). Grupa pušača je imala statistički značajno lošije kontrolisanu astmu od grupe nepušača, u svakoj od vizita ($p=0,017$; 4N $p=0,041$; 12N $p=0,018$; 24N $p=0,021$).

U grupi lečenoj DDBA, nepušači su u svim vizitama imali bolje kontrolisanu astmu (merenu srednjim vrednostima ACQ skora) od pušača, ali razlika nije dostigla statističku značajnost, izuzev u 12. nedelji ($p=0,021$) kada je grupa nepušača imala i statistički značajno bolju kontrolu astme.

U grupi lečenoj ALTR, nepušači su takođe imali bolje kontrolisanu astmu, ali razlika nije bila statistički značajna (tabela 9 i grafikoni 1 i 2).

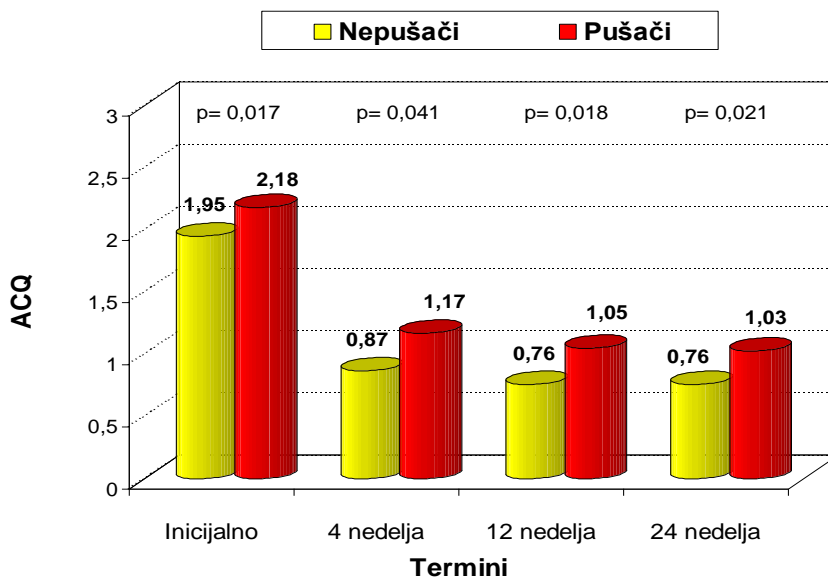
Tabela 9. ACQ u odnosu na pušačku naviku i modalitete lečenja

Modaliteti	Grupe	Termini			
		Inicijalno	4 nedelje	12 nedelja	24 nedelje
DDBA	Nepušači	2,02±0,48	0,81±0,48	0,68±0,62	0,74±0,84
	Pušači	2,29±0,81	1,14±0,48	1,13±0,82	1,02±0,82
	Ukupno	2,15±0,68	0,98±0,48	0,91±0,75	0,88±0,83
	p	0,123	0,141	0,021	0,201
ALTR	Nepušači	1,88±0,38	0,92±0,71	0,83±0,68	0,77±0,68
	Pušači	2,07±0,40	1,19±0,83	0,97±0,76	1,03±0,69
	Ukupno	1,97±0,40	1,05±0,78	0,90±0,72	0,90±0,69
	p	0,071	0,189	0,477	0,145
DDBA & ALTR	Nepušači	1,95±0,44	0,87±0,70	0,76±0,65	0,76±0,76
	Pušači	2,18±0,65	1,17±0,92	1,05±0,79	1,03±0,75
	Ukupno	2,06±0,56	1,02±0,83	0,90±0,73	0,89±0,76
	p	0,017	0,041	0,018	0,021

Ni u grupi nepušača ni u grupi pušača, primenjena terapija (DDBA vs ALTR) nije statistički značajno uticala na kontrolu astme (tabela 10).

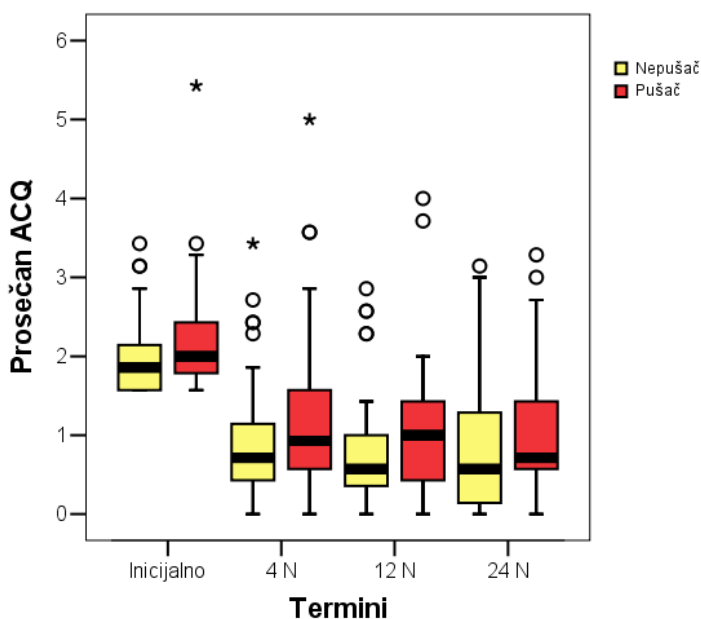
Tabela 10. ACQ u odnosu na pušačku naviku i modalitete lečenja

Pušačka Navika	Modaliteti lečenje	Termini			
		Inicijalno	4 nedelje	12 nedelja	24 nedelje
Nepušači	DDBA	2,02±0,48	0,81±0,48	0,68±0,62	0,74±0,84
	ALTR	1,88±0,38	0,92±0,71	0,83±0,68	0,77±0,68
	p	0,220	0,645	0,406	0,634
Pušači	DDBA	2,29±0,81	1,14±0,48	1,13±0,82	1,02±0,82
	ALTR	2,07±0,40	1,19±0,83	0,97±0,76	1,03±0,69
	p	0,682	0,733	0,303	0,677



Grafikon 1. Prosečan ACQ u odnosu na pušačku naviku

U svim terapijskim grupama, kao i u grupi nepušača i pušača ($p < 0,001$), dolazi do statistički značajnog poboljšanja kontrole astme već u 4. nedelji lečenja. U 12. nedelji, kontrola astme se i dalje poboljšava, ali promena nije statistički značajna (nepušači $p=0,088$ i pušači $p=0,255$), dok se prosečna vrednost srednjeg ACQ skora nije bitnije menjala u narednih 12 nedelja ($p=0,607$) (Wilcoxon Signed Ranks Test) (Grafikon 2).



Grafikon 2. Box-plot ACQ u odnosu na pušačku naviku

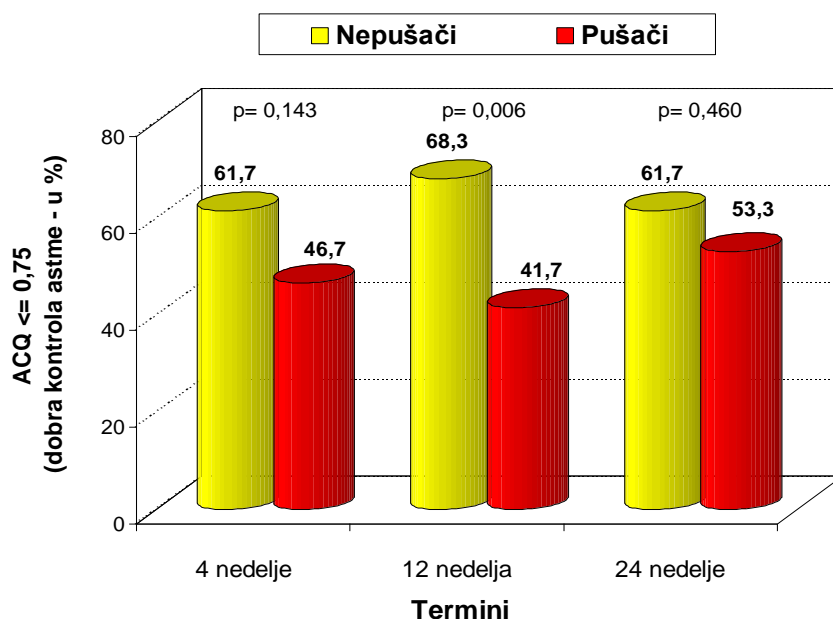
U odnosu na stepen kontrole astme (dobro kontrolisana $ACQ < 0,75$; delimično kontrolisana $0,75 < ACQ < 1,5$; nekontrolisana $ACQ > 1,5$), 54,2% pacijenata je postiglo dobru kontrolu bolesti u 4. nedelji lečenja, 55,0% u 12. nedelji i 57,7% u 24. nedelji (tabela 11).

Tabela 11. Klasifikacija ACQ po grupama pacijenata

ACQ Termin	Kontrola astme	DDBA-NP (N= 30)	DDBA-P (N= 30)	ALTR-NP (N= 30)	ALTR-P (N= 30)	Ukupno (N= 120)
ACQ 4 nedelje p= 0,322	Dobra	60,0%	43,3%	63,3%	50,0%	54,2%
	Delimična	30,0%	26,7%	23,3%	20,0%	25,0%
	Nekontrolisana	10,0%	30,0%	13,3%	30,0%	20,8%
ACQ 12 nedelje p= 0,075	Dobra	66,7%	36,7%	70,0%	46,7%	55,0%
	Delimična	26,7%	33,3%	20,0%	33,3%	28,3%
	Nekontrolisana	6,7%	30,0%	10,0%	20,0%	16,7%
ACQ 24 nedelje p= 0,730	Dobra	63,3%	50,0%	60,0%	56,7%	57,7%
	Delimična	23,3%	26,7%	30,0%	20,0%	25,0%
	Nekontrolisana	13,3%	23,3%	10,0%	23,3%	17,5%

Broj (procenat) nepušača koji je ostvario dobru kontrolu astme je u svim vizitama bio veći u odnosu na broj pušača, ali je razlika bila statistički značajna samo na V3 (12 nedelja) ($p=0,143$). U 24. nedelji, 61,7% nepušača i 53,3% pušača je imalo dobru kontrolisanu astmu, a razlika nije bila statistički značajna ($p= 0,460$) (grafikon 3).

U grupi pušača je na V2 (11,7% vs 30%, $p=0,015$) kao i na V3 (8,3% vs 25,0%; $p=0,027$) bilo statistički značajno više ispitanika sa loše kontrolisanom astmu u odnosu na grupu nepušača, dok u 24. nedelji ova razlika nije bila statistički značajna (11,7% vs 23,3%; $p= 0,149$).



Grafikon 3. Dobro kontrolisana astma u odnosu na pušačku naviku i termin

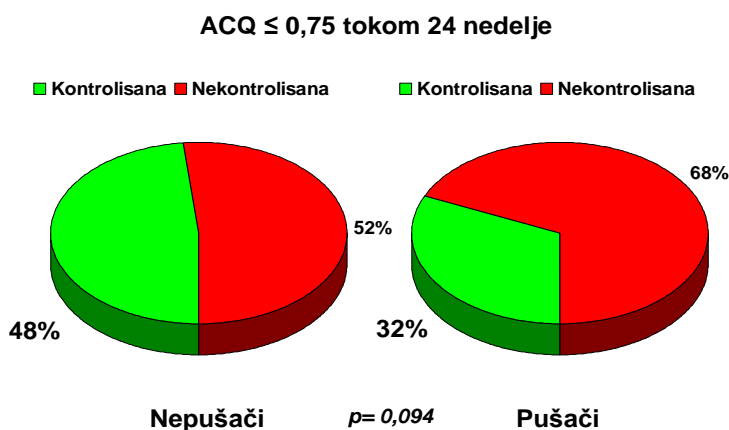
U grupi nepušača nije bilo statistički značajne razlike između broja pacijenata koji su postigli dobru kontrolu astme u odnosu na primenjenu terapiju, iako su pacijenti lečeni ALTR u nešto većem procentu ostvarili dobru kontrolu na V2 i V3. U grupi pušača su takođe pacijenti lečeni ALTR imali bolju kontrolu astme u sve tri terapijske vizite, ali razlika nije bila statistički značajna (tabela 12).

Tabela 12. Procenat pacijenata sa dobro kontrolisanom astmom (ACQ <0,75) u odnosu na pušačku naviku i modalitete lečenja

Pušačka Navika	Modaliteti lečenja	Termini		
		4 nedelje	12 nedelja	24 nedelje
Nepušači	DDBA	60,0%	66,7%	63,3%
	ALTR	63,3%	70,0%	60,0%
	p	1,000	1,000	1,000
Pušači	DDBA	43,3%	36,7%	50,0%
	ALTR	50,0%	46,7%	56,7%
	p	0,796	0,600	0,796

Dobra kontrola astme tokom čitavog perioda praćenja (V2, V3 i V4) je ostvarena kod 40% ispitanika (48/120) i to 32% pušača (19/60) i 48% nepušača (29/60). Iako je

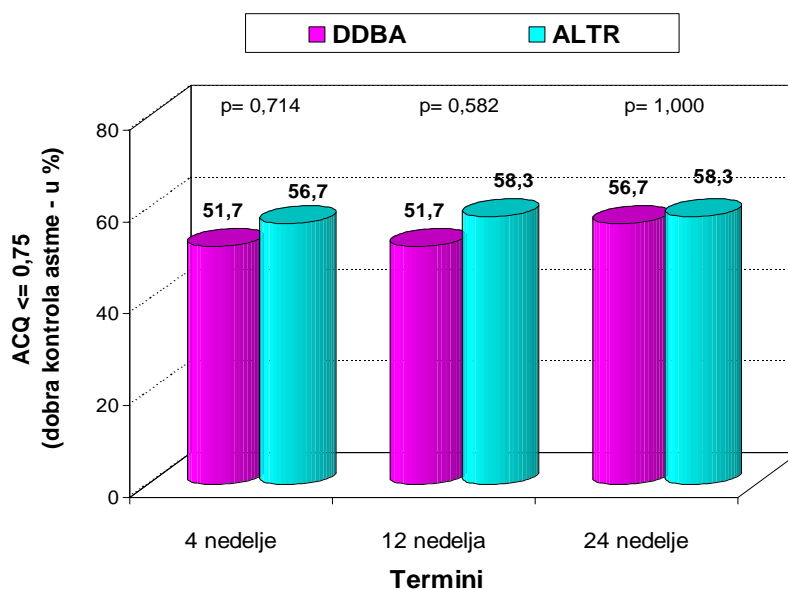
konstantno dobra kontrola ostvarena kod većeg broja nepušača, razlika nije bila statistički značajna, $p=0,094$ (grafikon 4).



Grafikon 4. Dobro kontrolisana astma tokom 24 nedelje u odnosu na pušačku naviku

U svim vizitama, oba terapijska režima (DDBA vs ALTR) su podjednako bila efikasna u postizanju dobre kontrole astme (4N $p=0,714$; 12N $p=0,582$; 24N $p=1,000$) (grafikon 5).

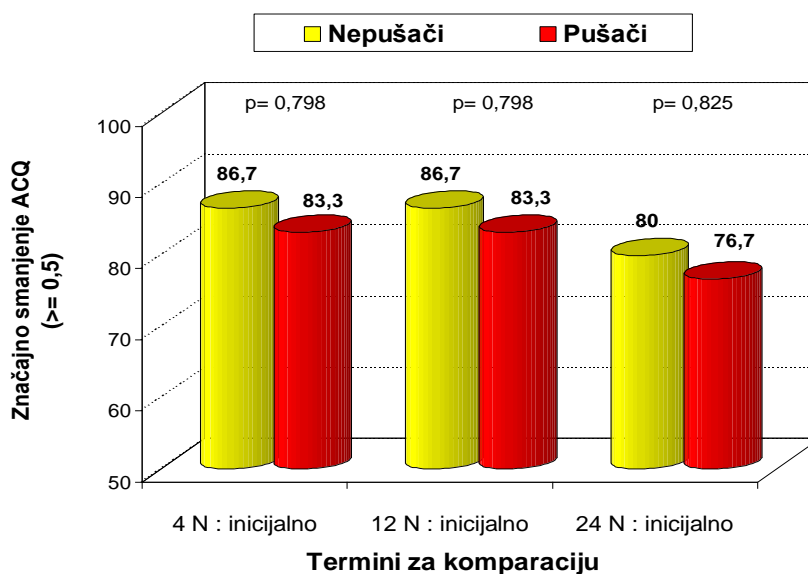
Minimalno značajnu promenu ACQ skora je zabeležilo čak 85% ispitanika na V2, odnosno 78,3% ispitanika na V4 u odnosu na inicijanu vizitu. Promena u kontroli astme je bila umerenog intenziteta i iznosila je u proseku $1,17 \pm 0,78$ bodova. Premda je ova promena bila nešto viša u grupi nepušača, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na pušačku naviku (tabela 13 i grafikon 6).



Grafikon 5. Dobro kontrolisana astma u odnosu na primenjenu terapiju i termin

Tabela 13. Δ ACQ ≥ 0.5 u odnosu na inicijalnu vrednost po grupama pacijenata u odnosu na pušačku naviku (** Mann Whitney U test)

Period	Grupe	Prosečna promena *	% pacijenata sa Δ ACQ $\geq 0,5$ **	p * P **
Inicijalno: 4 nedelje	Nepušači	1,08 \pm 0,70	86,7 %	0,876
	Pušači	1,01 \pm 0,61	83,3 %	0,798
	Ukupno	1,05 \pm 0,66	85,0 %	
Inicijalno: 12 nedelja	Nepušači	1,19 \pm 0,72	86,7 %	0,613
	Pušači	1,13 \pm 0,84	83,3 %	0,798
	Ukupno	1,16 \pm 0,78	85,0 %	
Inicijalno: 24 nedelje	Nepušači	1,19 \pm 0,74	80,0 %	0,504
	Pušači	1,15 \pm 0,82	76,7 %	0,825
	Ukupno	1,17 \pm 0,78	78,3 %	

**Grafikon 6.** Δ ACQ više od 0,5 u odnosu na inicijalnu vrednost po grupama pacijenata i u odnosu na pušačku naviku

U grupi pušača, minimalno značajnu promenu ACQ skora (promena ≥ 0.5 bodova) je ostvarilo veći broj pacijenata lečenih DDBA (80,0% vs 73,3%; $p= 0,76$) nego ALTR, pri čemu je ova promena bila i većeg intenziteta (1,27 vs 1,03; $p= 0,357$). Međutim, ni u jednom od ova dva posmatrana parametra, promena nije dostigla statističku značajnost.

U grupi lečenoj DDBA, nije bilo bitnije razlike između nepušača i pušača u pogledu broja pacijenata kod kojih je ostvarena minimalno značajna promena skora (83,3% vs 80,0%; $p=1,000$), a u obe grupe promena je bila umerenog intenziteta (1,28 vs 1,27; $p=0,750$). Slični rezultati su dobijeni i u grupi lečenoj ALTR (Tabela 10).

Tabela 14. Δ ACQ ≥ 0.5 u odnosu na inicijalnu vrednost po grupama pacijenata u odnosu na pušačku naviku (** Mann Whitney U test)

Grupe	Podgrupe	Prosečna promena *	% pacijenata sa smanjenjem ACQ ($\geq 0,5$) **	P * P **
Pušači 0 : 24 nedelje	DDBA	1,27 \pm 0,96	80,0 %	0,357
	ALTR	1,03 \pm 0,64	73,3 %	0,760
DDBA 0 : 24 nedelje	Nepušači	1,28 \pm 0,80	83,3 %	0,750
	Pušači	1,27 \pm 0,96	80,0 %	1,000
ALTR 0 : 24 nedelje	Nepušači	1,11 \pm 0,67	76,7 %	0,504
	Pušači	1,03 \pm 0,63	73,3 %	1,000

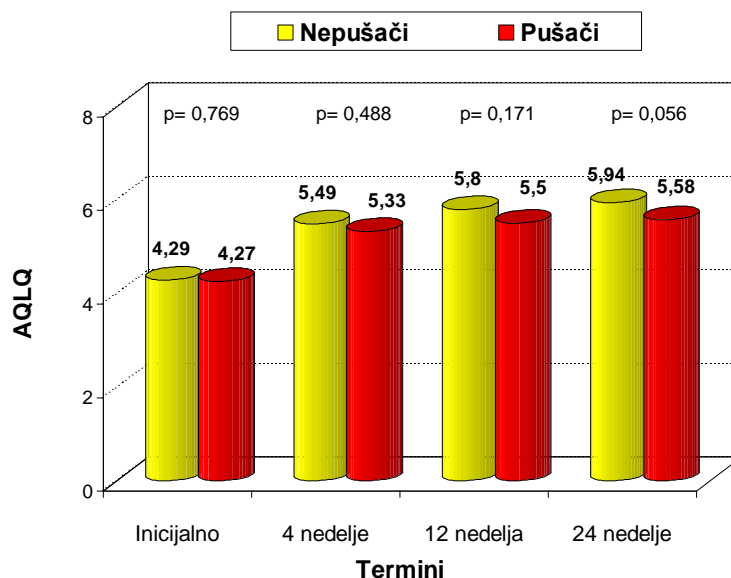
5.3 Upitnik kvaliteta života u astmi (Mini- AQLQ)

Upitnik za procenu kvaliteta života AQLQ je popunjavan na svakoj viziti (inicijalno, nakon 4, 12 i 24 nedelje). Grupa nepušača je imala značajno bolji kvalitet života od pušača, ali ove razlike nisu bile statistički značajne ni u celoj ispitivanoj grupi (DDBA & ALTR) ni u terapijskim podgrupama (tabela 15 i grafikon 7).

Tabela 15. AQLQ odnosu na pušačku naviku i modalitete lečenja

Modaliteti	AQLQ	Termini			
	Grupe	Inicijalno	4 nedelje	12 nedelja	24 nedelje
DDBA	Nepušači	4.30 \pm 0.64	5.53 \pm 1.01	5.78 \pm 0.53	5.96 \pm 0.69
	Pušači	4.20 \pm 0.47	5.40 \pm 1.10	5.48 \pm 1.07	5.57 \pm 0.99
	Ukupno	4.25 \pm 0.56	5.47 \pm 1.05	5.63 \pm 0.85	5.77 \pm 0.87
	p	0.503	0.645	0.184	0.086
ALTR	Nepušači	4.29 \pm 0.37	5.46 \pm 0.92	5.82 \pm 0.75	5.93 \pm 0.85
	Pušači	4.34 \pm 0.60	5.27 \pm 1.08	5.51 \pm 1.07	5.60 \pm 1.02
	Ukupno	4.32 \pm 0.50	5.36 \pm 1.00	5.66 \pm 0.93	5.76 \pm 0.95
	p	0.656	0.480	0.211	0.177
DDBA & ALTR	Nepušači	4.29 \pm 0.52	5.49 \pm 0.96	5.80 \pm 0.64	5.94 \pm 0.77
	Pušači	4.27 \pm 0.54	5.34 \pm 1.09	5.50 \pm 1.06	5.58 \pm 0.99
	Ukupno	4.28 \pm 0.53	5.42 \pm 1.02	5.65 \pm 0.89	5.76 \pm 0.90
	p	0.769	0.488	0.171	0.056

U podgrupama pacijenata u odnosu na pušačku naviku (pušači odnosno nepušači) nije bilo statistički značajnih razlika u prosečnoj vrednosti AQLQ u odnosu na primenjenu terapiju (DDBA ili ALTR). Značajna promena kvaliteta života je ostvarena i u grupi nepušača i u grupi pušača u oba modaliteta lečenja, $p < 0,001$ (tabela 16).



Grafikon 7. Prosečne vrednosti AQLQ u odnosu na pušačku naviku i termin

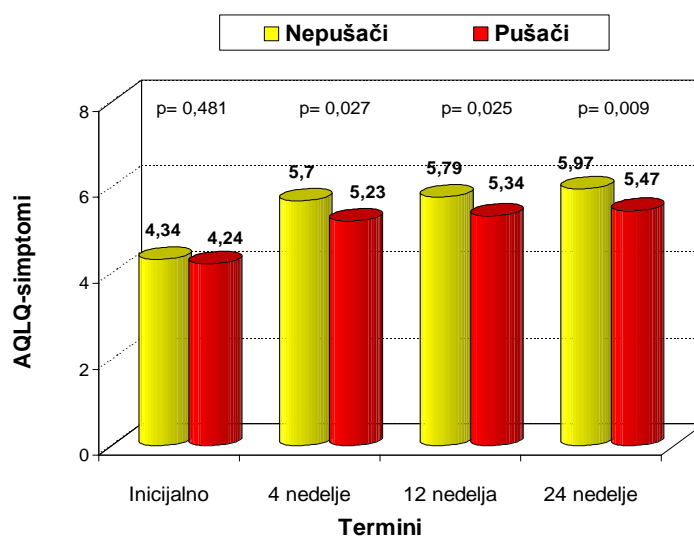
Tabela 16. AQLQ odnosu na pušačku naviku i modalitete lečenja

AQLQ		Termini			
Pušačka navika	Terapija	Inicijalno	4 nedelje	12 nedelja	24 nedelje
Nepušači $p < 0,001$	DDBA	4,30±0,64	5,53±1,01	5,78±0,53	5,96±0,69
	ALTR	4,29±0,37	5,46±0,92	5,82±0,75	5,93±0,85
	p	0,935	0,764	0,812	0,877
Pušači $p < 0,001$	DDBA	4,20±0,47	5,40±1,10	5,48±1,07	5,57±0,97
	ALTR	4,34±0,60	5,27±1,08	5,51±1,07	5,60±1,02
	p	0,306	0,638	0,911	0,932

U okviru upitnika za kvalitet života AQLQ posebno su analizirani domeni: simptomi bolesti, limitacija aktivnosti, emocionalno funkcionisanje i spoljašnji činioci (Tabela 8 i Grafikoni 6). U svakom terminu i svakom modalitetu lečenja nepušači su imali bolji skor AQLQ-simptomi od pušača. Ove razlike su bile statistički značajne u celjoj ispitivanoj grupi (DDBA & ALTR) i u grupi DDBA (tabela 17 i grafikon 8).

Tabela 17. AQLQ-simptomi bolesti odnosu na pušačku naviku i modalitete lečenja

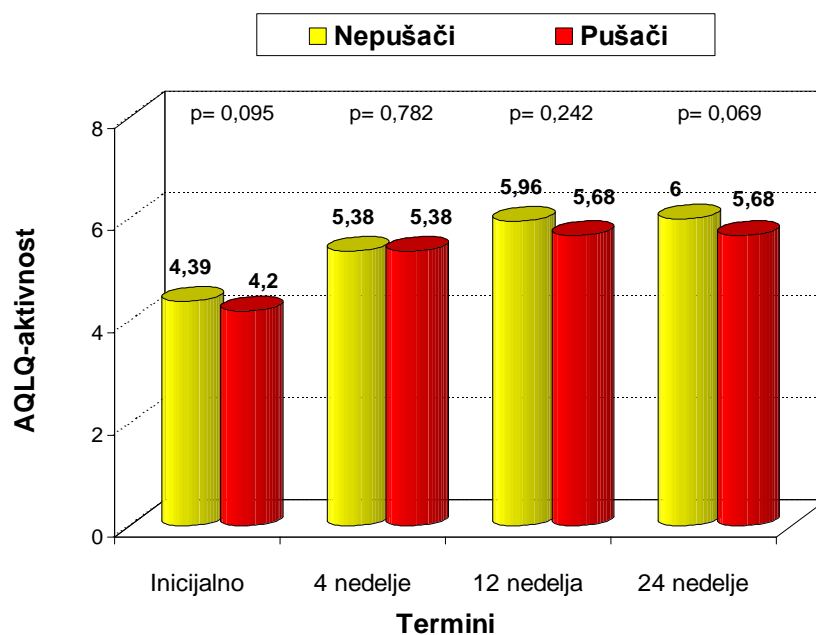
AQLQ-simptomi		Termini			
Modaliteti	Grupe	Inicijalno	4 nedelje	12 nedelja	24 nedelje
DDBA	Nepušači	4.33±0.81	5.85±0.85	5.79±0.82	6.00±0.79
	Pušači	4.17±0.77	5.28±1.20	5.27±1.26	5.45±1.15
	Ukupno	4.25±0.79	5.56±1.07	5.53±1.08	5.72±1.08
	p	0.416	0.039	0.063	0.037
ALTR	Nepušači	4.34±0.55	5.55±0.91	5.79±0.87	5.95±0.92
	Pušači	4.32±0.76	5.17±1.53	5.41±1.30	5.49±1.21
	Ukupno	4.33±0.65	5.36±1.26	5.60±1.11	5.72±1.09
	p	0.907	0.255	0.195	0.107
DDBA & ALTR	Nepušači	4.34±0.68	5.70±0.88	5.79±0.84	5.97±0.85
	Pušači	4.24±0.76	5.23±1.36	5.34±1.27	5.47±1.17
	Ukupno	4.29±0.72	5.46±1.17	5.56±1.09	5.72±1.05
	p	0.481	0.027	0.025	0.009

**Grafikon 8.** Prosečne vrednosti AQLQ-simptomi u odnosu na pušačku naviku i termin

U skoro svakom terminu i svakom modalitetu lečenja nepušači su imali bolji skor AQLQ-aktivnost (limitacija aktivnosti) od pušača. Ove razlike nisu bile statistički značajne niti u celoj ispitivanoj grupi (DDBA & ALTR) niti u terapijskim podgrupama ponaosob (tabela 18 i grafikon 9).

Tabela 18. AQLQ-aktivnost limitacija odnosu na pušačku naviku i modalitete lečenja

AQLQ-aktivnost		Termini			
Modaliteti	Grupe	Inicijalno	4 nedelje	12 nedelja	24 nedelje
DDBA	Nepušači	4.40±0.83	5.33±1.23	5.88±0.96	6.03±0.89
	Pušači	4.11±0.49	5.55±1.11	5.62±1.121	5.68±0.98
	Ukupno	4.26±0.69	5.44±1.17	5.75±1.10	5.86±0.94
	p	0.093	0.478	0.349	0.153
ALTR	Nepušači	4.37±0.76	5.42±1.16	6.04±0.83	5.97±1.02
	Pušači	4.31±1.03	5.21±1.06	5.74±1.07	5.67±0.92
	Ukupno	4.34±0.90	5.32±1.10	5.89±0.96	5.82±0.98
	p	0.777	0.452	0.232	0.251
DDBA & ALTR	Nepušači	4.39±0.79	5.38±1.19	5.96±0.89	6.00±0.95
	Pušači	4.21±0.81	5.38±1.09	5.68±1.14	5.68±0.94
	Ukupno	4.30±0.80	5.38±1.13	5.82±1.03	5.84±0.96
	p	0.211	1.000	0.132	0.066

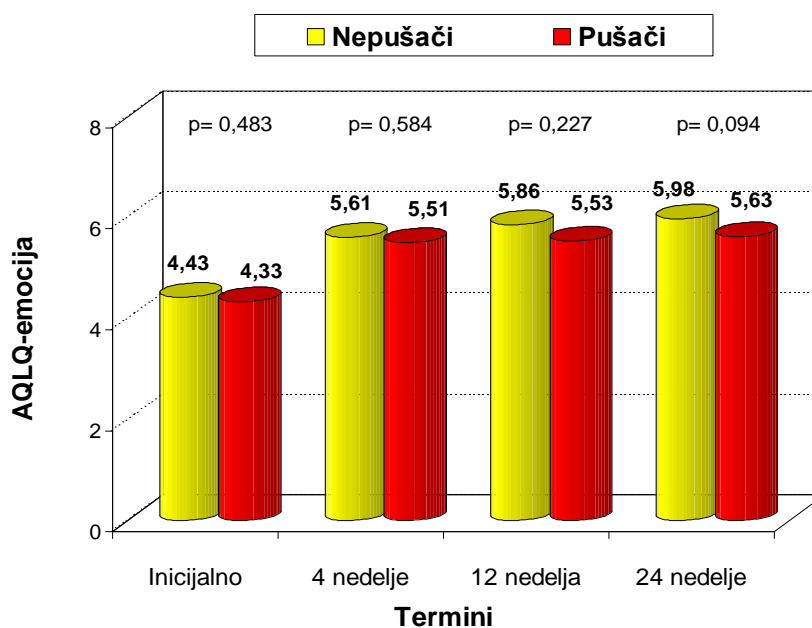
**Grafikon 9.** Prosečne vrednosti AQLQ-aktivnost u odnosu na pušačku naviku i termin

U svakoj viziti i svakom modalitetu lečenja nepušači su imali bolji skor AQLQ-emocije od pušača. Ove razlike nisu bile statistički značajne ni u celoj ispitivanoj grupi (DDBA & ALTR) ni u terapijskim podgrupama (tabela 19 i grafikon 10).

Tabela 19. AQLQ -emocije odnosu na pušačku naviku i modalitete lečenja

AQLQ-emocije		Termini			
Modaliteti	Grupe	Inicijalno	4 nedelje	12 nedelja	24 nedelje
DDBA	Nepušači	4.42±0.98	5.68±1.46	5.79±0.91	5.97±1.02
	Pušači	4.23±0.79	5.51±1.24	5.61±1.18	5.63±1.06
	Ukupno	4.33±0.89	5.59±1.35	5.70±1.05	5.80±1.04
	p	0.414	0.636	0.516	0.219
ALTR	Nepušači	4.43±0.79	5.54±1.06	5.92±0.93	5.99±1.09
	Pušači	4.43±1.06	5.51±1.34	5.44±1.40	5.63±1.22
	Ukupno	4.43±0.93	5.53±1.20	5.68±1.20	5.81±1.16
	p	1.000	0.915	0.125	0.240
DDBA & ALTR	Nepušači	4.43±0.88	5.61±1.27	5.86±0.92	5.98±1.05
	Pušači	4.33±0.93	5.51±1.28	5.53±1.28	5.63±1.13
	Ukupno	4.38±0.90	5.56±1.27	5.69±1.12	5.80±1.10
	p	0.569	0.668	0.110	0.087

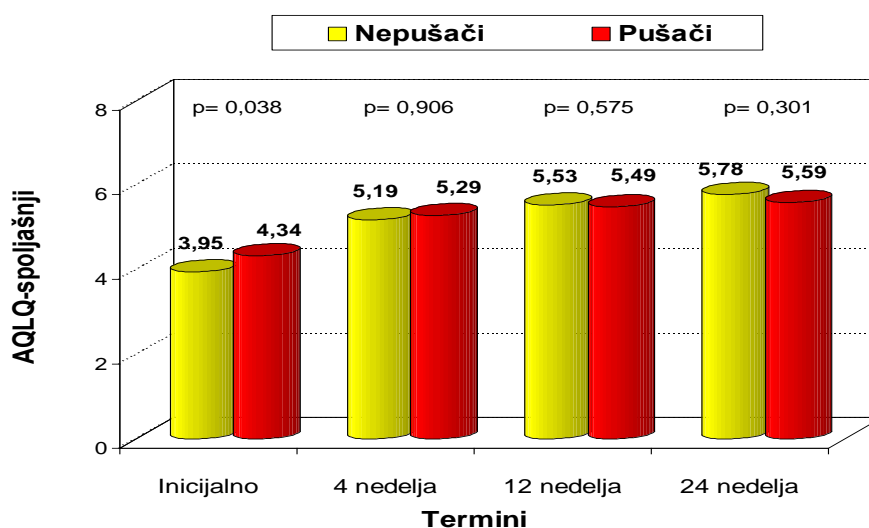
U svakom terminu i svakom modalitetu lečenja nepušači su imali bolji skor AQLQ-emocije (emocionalno funkcionisanje) od pušača. Ove razlike nisu bile statistički značajne ni u celoj ispitivanoj grupi (DDBA & ALTR) ni u terapijskim podgrupama.

**Grafikon 10.** Prosečne vrednosti AQLQ-emocije u odnosu na pušačku naviku i termin

U svakom posmatranom terminu nepušači su imali bolji skor AQLQ-spoljašnji (spoljašnji činioci) od pušača. Ove razlike nisu bile statistički značajne ni u celoj ispitivanoj grupi (DDBA & ALTR) ni u terapijskim podgrupama (tabela 20 i grafikon 11).

Tabela 20. AQLQ-spoljašnji odnosu na pušačku naviku i modalitete lečenja

AQLQ-spoljašnji		Termini			
Modaliteti	Grupe	Inicijalno	4 nedelje	12 nedelja	24 nedelje
DDBA	Nepušači	3.97±1.07	5.12±1.68	5.60±1.25	5.78±1.03
	Pušači	4.34±0.73	5.31±1.27	5.53±1.06	5.57±1.12
	Ukupno	4.16±0.93	5.22±1.48	5.57±1.15	5.67±1.07
	p	0.116	0.625	0.824	0.451
ALTR	Nepušači	3.93±0.77	5.26±1.24	5.46±1.34	5.78±1.29
	Pušači	4.34±0.83	5.28±1.09	5.44±1.19	5.62±1.02
	Ukupno	4.14±0.82	5.27±1.16	5.45±1.26	5.70±1.15
	p	0.051	0.942	0.973	0.605
DDBA & ALTR	Nepušači	3.95±0.92	5.19±1.47	5.53±1.28	5.78±1.16
	Pušači	4.34±0.78	5.29±1.17	5.49±1.12	5.59±1.06
	Ukupno	4.15±0.87	5.24±1.32	5.51±1.20	5.69±1.11
	p	0.013	0.664	0.860	0.368



Grafikon 11. Prosečne vrednosti AQLQ-spoljašnji u odnosu na grupe pacijenata

5.4 Spirometrijsko ispitivanje plućne funkcije

Spirometrijsko ispitivanje plućne funkcije je vršeno merenjem: pre-bronhodilatatorni FEV1(L), post-bronhodilatatorni FEV1(L), pre-bronhodilatatorni FEV1% predviđenih normi, post-bronhodilatatorni FEV1% predviđenih normi, forsirani vitalni kapacitet (FVC) apsolutnih vrednosti (L) i forsirani vitalni kapacitet (FVC) % predviđenih normi, odnos FEV₁/FVC x 100, vršni ekspirijumski protok (PEF).

Nije bilo statistički značajne razlike u relativnim vrednostima FVC (%) između ispitivanih grupa i u odnosu na naviku pušenja (tabela 21), dok su apsolutne vrednosti FVC (L) bile statistički značajno veće kod nepušača u odnosu na pušače (inicijalno p=0,014; 4N p=0,055; 12N p=0,041; 24N p=0,036) u svim terapijskim vizitama.

Tabela 21. FVC odnosu na pušačku naviku pacijenata i modalitet lečenja

Parametar	Grupa	Termini			
		Inicijalno	4 nedelje	12 nedelja	24 nedelje
FVC (L)	DDBA - Nepušači	4,36±1,02	4,51±1,00	4,55±0,96	4,45±0,96
	DDBA - Pušači	3,81±0,76	4,00±0,76	4,07±0,67	4,02±0,83
	ALTR - Nepušači	4,55±0,85	4,57±0,97	4,69±0,94	4,61±0,91
	ALTR - Pušači	4,45±1,09	4,60±1,07	4,61±1,00	4,69±1,07
	Ukupno	4,29±0,97	4,42±0,98	4,48±0,92	4,44±0,97
	p	0,014	0,055	0,041	0,036
FVC (%)	DDBA - Nepušači	101,6±12,5	106,4±11,9	107,3±11,2	104,2±12,8
	DDBA - Pušači	100,8±14,8	106,1±16,7	104,0±23,8	105,5±16,4
	ALTR - Nepušači	107,9±11,9	108,1±12,0	109,6±9,5	108,2±8,8
	ALTR - Pušači	101,9±14,4	105,7±12,9	106,0±12,0	107,5±13,8
	Ukupno	103,0±13,6	106,6±13,4	106,7±15,2	106,3±13,2
	p	0,156	0,908	0,541	0,633

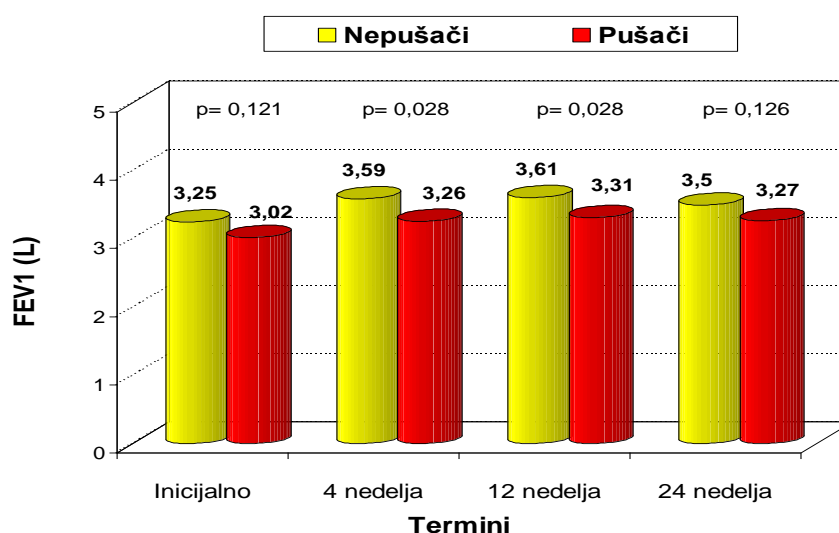
Vrednosti FEV1 su bile statistički značajno više u grupi nepušača u odnosu na grupu pušača, posmatrajući kroz prosečan skor relativnih (inicijalno p=0,041; 12N p=0,001; 24N p=0,038) (tabela 22) i apsolutnih vrednosti (inicijalno - p=0,121; 4N - p=0,028; 12N p=0,028; 24N p= 0,126) (grafikon 12).

Od ukupnog broja ispitanika; 51,7% je inicijalno imalo vrednosti FEV1 preko 90%, pri čemu je u grupi lečenoj DDBA 40% imalo inicijalne vrednosti FEV1 preko

90%, dok je u grupi lečenoj ALTR 63,3% ispitanika imalo inicijano FEV1 veći od 90% i razlika je bila statistički značajna ($p=0,018$).

Tabela 22. FEV1 odnosu na pušačku naviku pacijenata i modalitet lečenja

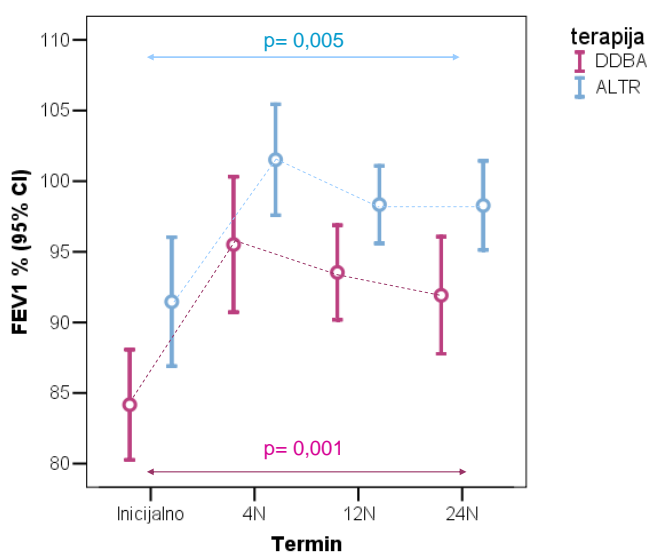
Parametar	Grupe	Termini			
		Inicijalno	4 nedelje	12 nedelja	24 nedelje
FEV1 (L)	DDBA - Nepušači	3,00±0,68	3,45±0,75	3,43±0,68	3,31±0,70
	DDBA - Pušači	2,76±0,73	3,03±0,72	3,06±0,59	3,02±0,75
	ALTR - Nepušači	3,49±0,75	3,72±0,77	3,79±0,70	3,69±0,76
	ALTR - Pušači	3,29±0,81	3,51±0,83	3,55±0,86	3,53±0,87
	Ukupno	4,83±18,44	3,43±0,80	3,46±0,75	3,39±0,80
	p	0,001	0,006	0,002	0,008
FEV1 (%)	DDBA - Nepušači	82,5±12,3	95,3±13,8	93,1±11,5	91,9±14,0
	DDBA - Pušači	85,8±17,5	95,8±22,6	94,0±14,4	92,0±18,1
	ALTR - Nepušači	94,4±21,2	102,2±12,3	104,4±9,1	101,3±10,4
	ALTR - Pušači	88,5±12,9	95,1±13,4	95,9±12,1	95,3±13,2
	Ukupno	87,8±16,8	102,2±55,5	96,8±12,6	95,1±14,5
	p	0,041	0,264	0,001	0,038



Grafikon 12. Prosečne vrednosti FEV1 (L) u odnosu na pušačku naviku i termin

U grupi pacijenata lečenih DDBA terapijom prosečna vrednost FEV1 (%) se nakon 24 nedelje statistički značajno povećala ($p=0,001$) u odnosu na inicijalne vrednosti

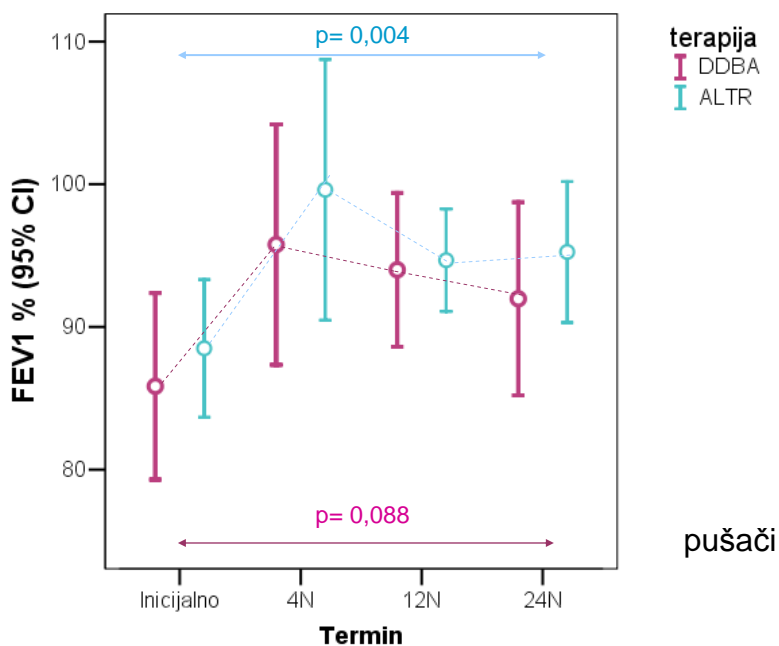
na početku tretmana. U grupi pacijenata lečenih ALTR terapijom je takođe došlo do statistički značajnog povećanja FEV1 (%), koje je bilo na nivou $p=0,005$ (grafikon 13).



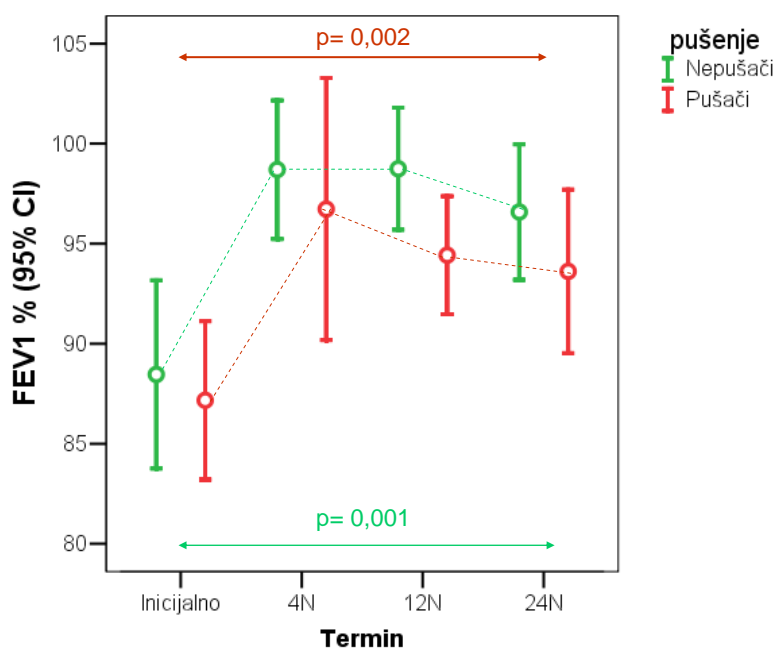
Grafikon 13. Vrednosti FEV1 (%) u odnosu na termin i primenjenu terapiju

Posebna analiza je urađena samo za pušače u odnosu na terapiju. U grupi pušača lečenih ALTR terapijom prosečna vrednost FEV1 (%) se nakon 24 nedelje statistički značajno povećala ($p=0,004$) u odnosu na inicijalne vrednosti na početku tretmana, dok u grupi pacijenata lečenih DDBA terapijom povećanje FEV1 (%) nije bilo statistički značajno ($p=0,088$) (grafikon 14).

U grupi pacijenata koji su pušači prosečna vrednost FEV1 (%) se nakon 24 nedelje statistički značajno povećala ($p=0,002$) u odnosu na inicijalne vrednosti na početku tretmana, dok je u grupi pacijenata nepušača povećanje FEV1 (%) statistički značajno na nivou $p=0,001$ (grafikon 15).



Grafikon 14. Vrednosti FEV1 (%) kod pušača u odnosu na vizite i primenjenju terapiju



Grafikon 15. Vrednosti FEV1 (%) u odnosu na vizite i pušačku naviku

Prosečna promena FEV1 (Δ FEV1) od V1 do V4 je iznosila 0,252 L (-1,37 - 1,81 L). Ova promena je bila statistički značajna i u grupi nepušača i u grupi pušača ($p < 0,001$), bez značajne razlike među posmatranim grupama ($p = 0,669$) (Tabela 23).

Tabela 23. Razlika Δ FEV1 (L) na kraju (24N) i na početku tretmana (0N) u odnosu na pušačku naviku (Wilcoxon test)

Pušačka navika	razlika Δ FEV1 (L) (24N - 0N)				
	Ukupno	prosek	SD	min	Max
Nepušači	0,253	0,490	-1,37	1,81	< 0,001
Pušači	0,251	0,499	-0,90	1,86	0,001
p= 0,669	0,252	0,492	-1,37	1,86	< 0,001

Ni u grupi pušača (p= 0,994) ni u grupi nepušača (p= 0,078) nije bilo statistički značajnih razlika u prosečnoj promeni FEV1 u odnosu na primenjenu terapiju (DDBA ili ALTR) (tabela 24).

Tabela 24. Razlika Δ FEV1 (L) na kraju i na početku tretmana u grupi pušača

	Terapija	razlika Δ FEV1 (L) (24N - 0N)			
		prosek	SD	Min	max
Pušači p= 0,994	DDBA	0,260	0,575	-0,90	1,86
	ALTR	0,241	0,418	-0,43	1,29
Nepušači p= 0,078	DDBA	0,312	0,492	-1,37	1,20
	ALTR	0,195	0,489	-0,71	1,81

Prosečne vrednosti index FEV1/FVC u svim terminima (osim 4N - p= 0,065) su statistički značajno veće kod pacijenata koji su nepušači u odnosu na pušače (inicijalno - p=0,011; 12N p=0,024; 24N p= 0,013). Prosečne vrednosti index FEV1/FVC u svim terminima (osim 12N p=0,103) su statistički značajno veće kod pacijenata koji su nepušači u odnosu na pušače (inicijalno p=0,041; 4N p=0,019; 24N p=0,047) (tabela 25).

Tabela 25. FEV1/FVC i PEF odnosu na pušačku naviku pacijenata i modalitet lečenja

Parametar	Grupe	Termini			
		Inicijalno	4 nedelje	12 nedelja	24 nedelje
Index FEV1/FVC	DDBA - Nepušači	73,4±8,6	76,0±9,9	74,3±10,5	74,6±9,6
	DDBA - Pušači	73,2±11,2	75,0±10,1	72,6±15,3	74,3±9,3
	ALTR - Nepušači	80,3±6,6	81,2±7,3	80,9±6,7	81,0±7,4
	ALTR - Pušači	74,9±9,8	75,9±11,1	76,6±9,5	75,3±9,4
	Ukupno	75,4±9,6	77,0±9,9	76,1±11,3	76,3±9,2
	p	0,011	0,065	0,024	0,013
PEF	DDBA - Nepušači	11,1±15,6	12,4±18,3	13,4±23,8	9,6±13,6
	DDBA - Pušači	6,1±1,5	6,5±1,4	9,7±15,6	6,8±1,8
	ALTR - Nepušači	17,8±30,5	21,3±34,7	21,1±33,2	17,0±27,0
	ALTR - Pušači	7,3±2,2	7,8±2,1	8,0±2,0	8,1±2,3
	Ukupno	10,6±17,6	12,0±20,2	13,0±22,2	10,3±15,5
	p	0,041	0,019	0,103	0,047

Inicijalno je 60 ispitanika (50%) imalo vrednosti FEV1/FVC (L) ispod 70%, od čega u grupi DDBA 48,3% a u grupi ALTR 25,0%, što je bilo statistički značajno ($p=0,014$). U grupi pušača, pacijenti lečeni DDBA su imali statistički značajno manje vrednosti FEV1 (3,02 : 3,53; $p=0,019$), FVC (4,02 : 4,69; $p=0,009$) i PEF (6,8 : 8,1; $p=0,016$) od pacijenata lečenih ALTR (Tabela 20).

U grupi pacijenata lečenih DDBA terapijom, između nepušača i pušača nije bilo statistički značajne razlike u spirometrijskim parametrima (tabela 20). U grupi lečenoj ALTR, nepušači su imali statistički značajno niže vrednosti indexa FEV1/FVC (7,36 : 9,37; $p=0,012$) u odnosu na pušače, dok se ostali spirometrijski parametri nisu bitnije razlikovali (tabela 26).

Tabela 26. Značajnost razilka spirometrijskih parametara u odnosu na pušačku naviku pacijenata i modalitet lečenja

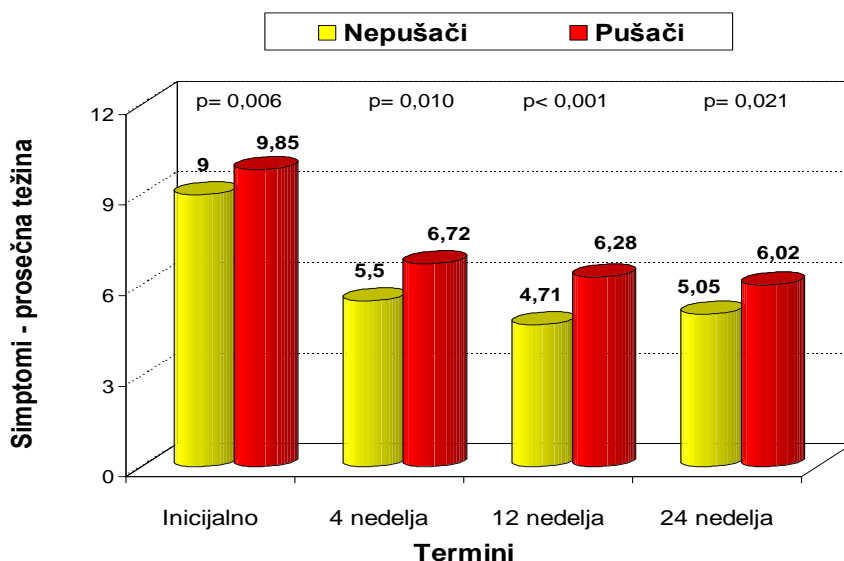
Grupa	Podgrupe	statistička značajnost na 24 nedelje			
		FEV1 (L)	FVC (L)	FEV1/FVC	PEF
Pušači	DDBA : ALTR	0,019	0,009	0,679	0,016
DDBA	Nepušači : Pušači	0,123	0,074	0,723	0,266
ALTR	Nepušači : Pušači	0,462	0,760	0,012	0,076

5.5 Simptomi bolesti

Analizirana su četiri simptoma (kašalj, sviranje u grudima, nedostatak vazduha i teskoba u grudima) podeljena na četiri stepena težine prema subjektivnoj proceni pacijenata (1-bez, 2-blagi, 3-umeren i 4-jak) po grupama pacijenata i vizitama.

Prosečna vrednost skora simptoma se statistički značajno ($p < 0,001$) smanjivala sa primenom terapije (inicijalno - 94,3; 4N - 6,12; 12N - 5,51; 24N - 5,54) (Tabela 16).

U svim vizitama je prosečna vrednosti skora simptoma statistički značajno manja u grupi nepušača u odnosu na grupu pušača (inicijalno $p=0,006$; 4N $p= 0,010$; 12N $p < 0,001$; 24N $p= 0,021$) (tabela 27 i grafikon 16).



Grafikon 16. Prosečne vrednosti skora simptomi u odnosu na pušačku naviku i termin

Tabela 27. Prosečni simptomi u odnosu na pušačku naviku pacijenata i modaliteti lečenja (veći broj teži simptomi)

Grupe	Termini			
	Inicijalno	4 nedelje	12 nedelja	24 nedelje
DDBA - Nepušači	9,40±1,77	5,43±1,98	4,73±1,62	4,83±1,84
DDBA - Pušači	9,77±1,65	7,00±2,82	6,37±2,71	5,97±2,33
ALTR - Nepušači	8,60±1,61	5,57±2,36	4,68±1,42	5,29±2,29
ALTR - Pušači	9,93±1,60	6,43±2,86	6,20±2,85	6,07±2,52
Ukupno	9,43±1,72	6,12±2,58	5,51±2,36	5,54±2,29
p	0,012	0,061	0,003	0,118
Nepušači	9,00±1,73	5,50±2,15	4,71±1,51	5,05±2,06
Pušači	9,85±1,61	6,72±2,83	6,28±2,76	6,02±2,40
p	0,006	0,010	0,000	0,021

Ni u grupi pušača ($p= 0,409$) ni u grupi nepušača ($p= 0,874$) pacijenti sa terapijom DDBA nisu imali statistički značajno drugačije vrednosti srednjeg skora simptoma od pacijenata sa terapijom ALTR (tabela 24). Nepušači u grupi lečenoj DDBA su imali statistički značajno manje vrednosti skora simptoma u odnosu na pušače ($4,83 : 5,97$; $p= 0,041$) (tabela 24), dok u grupi lečenoj ALTR terapijom nije bilo statistički značajne razlike između grupe nepušača i pušača ($p= 0,223$) (tabela 28).

Tabela 28. Značajnost razlike simptoma u odnosu na pušačku naviku pacijenata i modalitet lečenja

Statistička značajnost na 24 nedelje		
Grupa	Podgrupe	Prosečan vrednost simptoma
Nepušači	DDBA: ALTR	0,409
Pušači	DDBA: ALTR	0,874
DDBA	Nepušači: Pušači	0,041
ALTR	Nepušači: Pušači	0,223

5.6 Pogoršanja astme

Tokom izvođenja studije registrovano su sva potencijalna pogoršanja astme kategorisana u tri nivoa (srednje teško i teško).

Tokom 24 nedelje primene kombinovane antiinflamatorne terapije 65,8% pacijenata nije imalo pogoršanje, 27,5% srednje i 6,7% teško pogoršanje astme. U odnosu na pušačku naviku pacijenata nije bilo statistički značajne razlike ni u jednom od posmatranih perioda (0 - 4 N: $p= 0,526$; 5 - 12 N: $p= 0,272$; 13 - 24 N: $p= 0,848$; 0 - 24 N: $p= 0,420$) (tabela 29).

Tabela 29. Pogoršanje u odnosu na pušačku naviku pacijenata i period

Periodi	Grupe	Pogoršanje			p
		Bez	Srednje	Teško	
0 - 4 N	Nepušači	85,0%	13,3%	1,7%	0,526
	Pušači	85,0%	10,0%	5,0%	
5 - 12 N	Nepušači	96,7%	3,4%	0,0%	0,272
	Pušači	90,0%	10,0%	0,0%	
13 - 24 N	Nepušači	88,3%	8,3%	3,3%	0,848
	Pušači	85,0%	10,0%	5,0%	
0 - 24 N	Nepušači	70,0%	25,0%	5,0%	0,420
	Pušači	60,0%	30,0%	10,0%	
0 - 24 N	Ukupno	65,8%	27,5%	6,7%	

U grupi lečenoj DDBA + ICS 35% (21/60) pacijenata je imalo bar jedno pogoršanje (3 pacijenta sa 2 pogoršanja), dok je u grupi lečenoj ALTR takođe 35% (21/60) pacijenata je imalo bar jedno pogoršanje (1 pacijent je imao 2 pogoršanja) i nije bilo statistički značajne razlike ($p= 1,000$, risk ratio 1,00). Tri pacijenta sa teškom egzarcerbacijom su morala biti bolnički lečena (DDBA + ICS), a 6 ambulantno. Nije bilo statistički značajne razlike ($p= 0,932$) u stepenu egzarcerbarcije astme tokom perioda praćenja u odnosu na primenjenu terapiju (Tabela 30).

Tabela 30. Pogoršanje astme u odnosu stepen težine i primenjenu terapiju ($p= 0,932$)

Pogoršanja astme		DDBA+ICS (n= 60)	ALTR (n= 60)
Teška	prijem u bolnicu	3 (5,0%)	/
	ambulantna th CS	1 (1,7%)	5 (8,3%)
Srednje teška	ambulantno	17 (28,3%)	16 (26,7%)
Bez	/	39 (65,0%)	39 (65,0%)

5.7 Disajni šum

Pacijenti su uglavnom bili bez propratnog šuma (inicijalno - 66,6%; 4N - 80,0%; 12N - 89,2%; 24N - 91,7%) (Tabela 31).

Tabela 31. Propratni šum po grupama pacijenata u odnosu na pušačku naviku

Termini	0 N			4 N			12 N			24 N		
	NP	P	Svi	NP	P	Svi	NP	P	Svi	NP	P	Svi
Propratni šum												
Nema	78,3	55,0	66,6	85,0	75,0	80,0	96,7	81,6	89,2	93,3	90,0	91,7
Visoki ton	21,7	36,7	29,2	13,3	16,7	15,0	3,3	15,0	9,2	5,0	6,7	5,8
Niski ton	0,0	3,3	1,7	1,7	3,3	2,5	0,0	1,7	0,8	0,0	0,0	0,0
Polifono	0,0	5,0	2,5	0,0	5,0	2,5	0,0	1,7	0,8	1,7	3,3	2,5
Pukoti	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Produžen ekspirijum	38,3	41,7	40,0	26,7	30,0	28,3	16,7	33,3	25,0	15,0	21,7	18,3

Pacijenti su uglavnom imali normalan disajni šum (inicijalno - 75%; 4N - 80,8%; 12N - 80,0%; 24N - 80,8%) (Tabela 28).

Tabela 32. Disajni šum po grupama pacijenata u odnosu na pušačku naviku

Termin	Disajni šum	Normalan	Oslabljen	Nečujan	Bronhijalni
Inicijalno	Nepušači	75,0%	21,7%	1,7%	1,7%
	Pušači	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%
	Ukupno	75,0%	23,3%	0,8%	0,8%
4 nedelje	Nepušači	86,7%	13,3%	0,0%	0,0%
	Pušači	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%
	Ukupno	80,8%	19,2%	0,0%	0,0%
12 nedelja	Nepušači	85,0%	15,0%	0,0%	0,0%
	Pušači	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%
	Ukupno	80,0%	20,0%	0,0%	0,0%
24 nedelje	Nepušači	85,0%	15,0%	0,0%	0,0%
	Pušači	76,7%	23,3%	0,0%	0,0%
	Ukupno	80,8%	19,2%	0,0%	0,0%

5.8 Univarijantna analiza kontrole astme tokom 24 nedelje

Dobro kontrolisanu astmu ($ACQ \leq 0,75$) tokom celog perioda praćenja (0-24 nedelje) imalo je 40% pacijenata (48/120). Univarijantnom analizom statistički značajnu razliku ($p < 0,05$) u odnosu na postizanje dobro kontrolisane astme imali su:

- inicijalna vrednost ACQ: $p = 0,001$
- inicijalna vrednost FEV1 pre (%): $p = 0,025$
- inicijalna vrednost PEF: $p = 0,004$
- inicijalna vrednost Simptomi: $p = 0,001$ (Tabele 33, 34. i 35).

Tabela 33. Univarijantna analiza dobro kontrolisane astme tokom 24 nedelje

Varijabla	Grupa	Kontrolisana	Nekontrolisana	p
Primenjena terapija	DDBA	40,0%	60,0%	1,000
	ALTR	40,0%	60,0%	
Pušačka navika	Nepušači	48,3%	51,7%	0,094
	Pušači	31,7%	68,3%	
Pol	Muški	43,9%	56,1%	0,666
	Ženski	38,0%	62,0%	
Starost		32,0	32,9	0,579
BMI		25,1	24,0	0,148
Trajanje astme		6,08	5,45	0,409
Rinitis alergijski	Nema	28,6	71,4	0,234
	Ima	43,5	56,5	
Ekcem	Nema	42,6	57,4	0,153
	Ima	16,7	83,3	

Tabela 34. Procenat dobro kontrolisane astme tokom 24 nedelje prema Prick testu

Varijabla	Negativan	Pozitivan	P
PT Prašina	38,8	41,5	0,910
PT Grinje	37,7	41,8	0,793
PT polen drveta	39,0	42,1	0,904
PT trava	33,3	48,1	0,144
PT korov	34,4	45,8	0,280
PT dlaka psa	38,3	80,0	0,162
PT mačka	40,5	25,0	0,917
PT duvan	38,8	75,0	0,350

Tabela 35. Univarijantna analiza dobro kontrolisane astme tokom 24 nedelje

Varijabla	Kontrolisana	Nekontrolisana	P
ACQ - inicijalno	1,86±0,38	2,20±0,62	0,001
AQLQ - inicijalno	4,36±0,36	4,23±0,61	0,175
AQLQ _simptomi - inicijalno	4,40±0,56	4,22±0,80	0,174
AQLQ _aktivnosti - inicijalno	4,34±0,66	4,27±0,88	0,627
AQLQ _emocije - inicijalno	4,41±0,78	4,36±0,98	0,774
AQLQ _spoljašnji - inicijalno	4,28±0,86	4,06±0,88	0,181
FVC (L) - inicijalno	4,41±0,93	4,21±1,00	0,277
FVC (%)- inicijalno	105,2±13,7	101,5±13,4	0,145
FEV1 pre (L) - inicijalno	3,26±0,71	3,04±0,83	0,135
FEV1 post (L) - inicijalno	3,70±0,90	6,92±29,1	0,445
FEV1 pre (%)- inicijalno	92,0±12,3	85,0±18,7	0,025
FEV1 post (%)- inicijalno	13,3±8,36	15,5±14,1	0,346
Tiff_index - inicijalno	75,8±7,60	75,2±10,7	0,735
PEF - inicijalno	16,2±26,9	6,83±1,92	0,004
Simptomi - inicijalno	8,81±1,57	9,83±1,70	0,001
Normalan dis. šum	44,6%	25,0%	0,103

5.9 Multivarijantna analiza kontrole astme tokom 24 nedelje

U cilju analize uticaja faktora rizika na postizanje dobro kontrolisane astme (ACQ $\leq 0,75$) izvršena je multivarijantna logistička analiza. Kao nezavisna varijabla korišćena je konstantno dobro kontrolisana astma (dobro kontrolisana astma u sva tri termina praćenja: 4, 12, i 24 nedelje). Za pacijente koji su u bar jednom od kontrolnih termina imali vrednost ACQ preko 0,75 smatrano je da nisu imali konstantno dobro kontrolisanu astmu.

Kao faktori uspeha (riziko faktori) korišćene su varijable iz univarijantne analize koje su univarijantnom analizom pokazale statističku značajnost $p < 0,10$ u predikciji uspeha kontrole astme tokom 24 nedelje, odnosno varijable za koje se želeo ispitati multivarijantni efekat (tabela 36). Za numeričke varijable granične vrednosti su određene na osnovu optimalne senzitivnosti i specifičnosti korišćenjem ROC analize.

Tabela 36. Potencijalni riziko faktora uspeha korišćeni za multivarijantnu logističku regresiju

Potencijalni faktori uspeha	Faktor uspeha dobre kontrole astme
Pol	Muški pol
BMI	BMI ≥ 24 kg/m ²
Pušačka navika	Nepušač
Alergijski rinitis (RA)	Prisustvo RA
Ekcem	Prisustvo ekcema
FVC (%) - inicijalna vrednost	FVC $\geq 97\%$
FEV1 (%) - inicijalna vrednost	FEV1 $\geq 90\%$
PEF - inicijalna vrednost	PEF $\geq 6,4$
ACQ - inicijalna vrednost	ACQ $\leq 2,2$
AQLQ - inicijalna vrednost	AQLQ $\geq 4,2$
Simptomi	Simptomi $\leq 9,5$

Navedeni riziko faktori su uzeti za logističku analizu, a korišćena je metoda Enter. U modelu za predikciju postizanja konstantno dobro kontrolisane astme kao statistički nezavisni prediktori ($p < 0,05$) su navedeni u tabeli 37.

Tabela 37. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize postizanja konstantno dobre kontrole astme tokom 24 nedelje - metoda Enter

Faktor rizika	B koeficijent	S.E.	p	Exp (B)
Pol	-0,209	0,622	0,736	0,811
BMI	1,584	0,545	0,004	4,874
Pušačka navika	1,212	0,566	0,032	3,359
Alergijski rinitis (RA)	0,178	0,652	0,785	1,195
Ekcem	-1,737	0,985	0,078	0,176
FVC (%) - inicijalna vrednost	-0,237	0,671	0,724	0,789
FEV1 (%) - inicijalna vrednost	1,004	0,591	0,090	2,729
PEF - inicijalna vrednost	-0,250	0,700	0,720	0,779
ACQ - inicijalna vrednost	1,738	0,689	0,012	5,687
AQLQ - inicijalna vrednost	1,222	0,703	0,082	3,393
Simptomi	0,724	0,508	0,155	2,062
Konstanta modela	-3,737	2,300	0,104	0,024

Korišćenjem metoda Backward Conditional u modelu za predikciju postizanja konstantno dobro kontrolisane astme kao statistički nezavisni prediktori su ostali: BMI ≥ 24 , nepušač, inicijalna vrednost FEV1 $\geq 90\%$, inicijalna vrednost ACQ $\leq 2,2$ i inicijalna vrednost AQLQ $\geq 4,2$ (tabela 37). Pri jednako kontrolisanim ostalim uslovima pacijenti sa inicijalnim vrednostima ACQ $\leq 2,2$ imaju 5,59 puta češću konstantno dobro kontrolisanu astmu tokom 24 nedeljnog perioda, a pacijenti sa inicijalnim vrednostima BMI ≥ 24 imaju 3,34 puta, pacijenti sa inicijalnim vrednostima AQLQ $\geq 4,2$ imaju 2,62 puta, nepušači 2,42 puta i pacijenti sa inicijalnim vrednostima FEV1 $\geq 90\%$ imaju 2,13 puta.

Tabela 38. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize postizanja konstantno dobre kontrole astme tokom 24 nedelje - metoda Backward

Faktor uspeha kontinuirano dobre kontrole astme	B koeficijent	S.E.	P	Exp (B)
BMI \geq 24	1,207	0,450	0,007	3,34
Pušačka navika – nepušač	0,885	0,451	0,050	2,42
Inicijalna vrednost FEV1 \geq 90%	0,756	0,446	0,090	2,13
Inicijalna vrednost ACQ \leq 2,2	1,722	0,626	0,006	5,59
Inicijalna vrednost AQLQ \geq 4,2	0,962	0,473	0,042	2,62
Konstanta modela	-3,908	0,841	0,001	0,02

Korišćenjem metoda Backward Conditional u modelu za predikciju postizanja dobro kontrolisane astme na 24 nedelje od početka primene terapije kao statistički nezavisni prediktori su ostali: BMI \geq 24, inicijalna vrednost Simptoma \leq 9,5 i inicijalna vrednost AQLQ \geq 4,2 (tabela 38). Pri jednako kontrolisanim ostalim uslovima pacijenti sa inicijalnim vrednostima BMI \geq 24 imaju 3,36 puta češće dobro kontrolisanu astmu na 24 nedelje od početka tretmana, a pacijenti sa inicijalnim vrednostima Simptomi \leq 9,5 imaju 3,20 puta i pacijenti sa inicijalnim vrednostima AQLQ \geq 4,2 imaju 2,46 puta.

Tabela 39. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize postizanja dobre kontrole astme na 24 nedelje - metoda Backward

Faktori uspeha dobre kontrole astme na 24 nedelje	B koeficijent	S.E.	P	Exp (B)
BMI \geq 24	1,292	0,418	0,002	3,36
inicijalna vrednost Simptoma \leq 9,5	1,162	0,410	0,005	3,20
inicijalna vrednost AQLQ \geq 4,2	0,899	0,425	0,034	2,46
Konstanta modela	-1,445	0,470	0,002	0,24

6 DISKUSIJA

Terapija hroničnih bolesti zahteva kompleksan i sveobuhvatan pristup kojim se obezbeđuje kontrola aktuelnih manifestacija i dugoročnih posledica bolesti i njenog lečenja. U skladu sa tim Globalna inicijativna za lečenje i prevenciju astme (GINA) kao i druge internacionalne smernice su za osnovne ciljeve optimalne terapije astme postavile: (i) prevenciju simptoma bolesti, (ii) smanjenje broja egzacerbacija, hospitalizacija i upotrebe kratkodelujućih beta2 adrenergičkih agonista i (iii) unapređenje kvaliteta života. Ovako visoki ciljevi mogu se ostvariti samo složenim pristupom koji podrazumeva izbegavanje spoljašnjih iritativnih i alergogenih činioca koji mogu dovesti do bronhospazma i povećanja inflamacije, primenu adekvatnog medikamentoznog tretmana, praćenje promena aktivnosti bolesti, lečenje komorbiditeta, edukaciju pacijenata i uspostavljanje partnerskog odnosa između pacijenata i lekara. Uzimajući u obzir činjenicu da lečenje astme ne dovodi do izlečenja, neophodno je postići adekvatan balans između željenog terapijskog cilja, izbora lekova i doza sa mogućim razvojem komplikacija nastalih kao posledica težine bolesti, previsokih ciljeva ili neadekvatnog izbora leka i doze.

6.1 Kontrola astme

Kombinovana antiinflamatorna terapija inhalatornih kortikosteroida (ICS) sa dugodelujućim beta2 agonistima (DDBA) ili antagonistima leukotrijenskih receptora (ALTR) je terapijska opcija na koraku tri lečenja astme kod pacijenata kod kojih je uspeh lečenja izostao pri primeni monoterapije. Oba leka ostvaruju komplementaran učinak sa ICS i time obezbeđuju postizanje i održanje kontrole astme. Naša studija je upoređivala efikasnost dodavanja DDBA i ALTR niskim dozama ICS kod pacijenata sa loše kontrolisanom astmom, uz poseban osvrt na grupu pušača i pokazala da primena kombinovane terapije može dovesti do signifikantnog i klinički relevantnog poboljšanja kontrole, a njena efikasnost može prevazići poznate riziko-faktore loše kontrole i obezbediti željene ciljeve lečenja.

Primena ICS se preporučuju kod svih pacijenata sa učestalim dnevnim i noćnim simptomima, ograničenim dnevnim aktivnostima i čestim pogoršanjima. ICS ostvaruju mnogobrojna antiinflamatorna dejstva, uključujući i regulaciju transkripcije proinflamatornih i antiinflamatornih gena ⁽¹²⁷⁾. Njihova dugotrajna primena dovodi do povlačenja karakterističnih patohistoloških promena u sluznici bronha kao što su: infiltracija submukoze zapaljenskim ćelijama (mastocitima, eozinofilima, T limfocitima i

dendritskim ćelijama), hiperplazija peharastih ćelija, oštećenje epitelnih ćelija i pojačana vaskularizacija mukoze ⁽¹²⁸⁾. Supresijom inflamacije dolazi do redukcije bronhijalne hiperreaktivnosti, smanjenja simptoma astme, egzacerbacija i hospitalizacija, poboljšanja kvaliteta života i plućne funkcije. Primenom ICS redukuje se godišnje opadanje plućne funkcije ^(129, 130) dok odlaganje započinjanja pravovremene terapije može dovesti do smanjenog terapijskog odgovora ⁽¹³¹⁾. Kod većine pacijenata se efekti lečenja ostvaruju već na najnižim dozama ICS, a povećanje doze je uglavnom udruženo sa povećanjem rizika za nastanak neželjenih događaja i veoma malo sa povećanjem efikasnosti leka ⁽¹²⁷⁾. Ipak, ICS nisu jednako efikasni kod svih pacijenata sa astmom. Uzroci smanjene senzitivnosti su mnogobrojni, pri čemu je pušenje i povećanje oksidativnog stresa, pored stalne ekspozicije alergenima, jedno od najznačajnijih. Malo je verovatno da će aktivni pušači ostvariti istu kliničku dobit od primene ICS kao i nepušači ⁽¹³²⁾. Jedno od prvih istraživanja koje je ukazalo na ovu činjenicu je studija Pedersena objavljena još 1996. godine, u kojoj je ispitivan dugoročni efekat niskih i visokih doza ICS (Budesonid 400 mcg i 1600 mcg) i oralnog teofilina (600 mg) kod 85 nepušača i pušača sa astmom ⁽¹³³⁾. Nakon 11 meseci praćenja, u grupi nepušača lečenoj ICS je zabeleženo signifikantno poboljšanje plućne funkcije, povećanje praga histaminskog PC20 i smanjenje eozinofilne inflamacije. Pozitivan klinički odgovor je bio u korelaciji sa dozom i dužinom davanja leka. U grupi nepušača lečenih teofilinom, statistički signifikantno poboljšanje je dobijeno nakon dužeg vremenskog perioda i to samo za inflamatorne markere, dok su u grupi pušača izostali pozitivni efekti lečenja. U zaključku se navodi da je ova razlika najverovatnije nastala kao posledica kortikosteroidne rezistencije uzrokovane oksidativnim stresom. Slične rezultate je dala i prospektivna, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija sprovedena od strane Chalmers i saradnika u kojoj je ispitivana efikasnost visokih doza flutikazon-propionata (500 mcg 2x/dan) kod pušača i nepušača sa blagom astmom ⁽¹³⁴⁾. Nakon 10 nedelja lečenja, signifikantno poboljšanje plućne funkcije (PEF, FEV1 i srednji PC20) je dobijeno u grupi nepušača u komparaciji sa placebo, ali bez signifikantnih promena bilo kojeg od ovih parametara u grupi pušača. Autor ove studije navodi da je prestanak pušenja neophodan čak i kod pacijenata sa blagom astmom, obzirom da nema zadovoljavajućeg terapijskog odgovora na primenu ICS. Nisu međutim sva ispitivanja bila ovako konzistentna. U studiji Tomlinsona ⁽¹³⁵⁾ sprovedenoj kod 95 pušača i nepušača sa blagom astmom, poređena je efikasnosti niskih i visokih doza ICS (BDP-beklometazon dipropionata; 400mcg i 2000 mcg) na promenu jutarnjeg i večernjeg PEF-a, učestalost upotrebe brzodelujućih bronhodilatatora, težinu i

broj egzacerbacija, plućnu funkciju i simptome bolesti. Nakon 12 nedelja lečenja, signifikantno poboljšanje jutarnjeg PEF-a i smanjenje broja egzacerbacija zabeleženo je u grupi nepušača u komparaciji sa pušačima koji su lečeni niskim dozama ICS, dok su ove razlike bile nesignifikantne u grupama lečenim visokim dozama leka nezavisno od navike pušenja. Autor studije je sugerisao da smanjena korikosteroidna senzitivnost kod pušača može biti prevaziđena povećanjem doze leka.

Pored inhalatornih kortikosteroida, terapija blage astme može biti započeta i antagonistima leukotrijenskih receptora (ALTR). Primena ovih lekova je započeta 90-tih godina prošlog veka, a njihov antiinflamatorni efekat je jasno usmeren na blokiranje dejstva cisteinil leukotrijena (CysLT). Placebom kontrolisane studije su pokazale da ALTR dovode do smanjenja simptoma astme, redukcije težine i broja egzacerbacija, smanjenog korišćenja sistemskih kortikosteroida ^(136,137) i brzodelujućih bronhodilatatora, poboljšanja plućne funkcije i smanjenja eozinofilije u perifernoj krvi ⁽¹³⁸⁾. Kod naporom indukovane astme, ALTR su pokazali veću efikasnost u prevenciji bronhospazma od dugodelujućih beta2 adrenergičkih agonista (DDBA), prvenstveno zbog izostanka efekta desenzibilizacije. Zbog svog sistemskog dejstva, ALTR su pokazali efikasnost i u terapiji alergijskog rinitisa. Ovo je zapravo jedina specifična terapija kojom se postiže istovremeni antiinflamatorni efekat na ceo disajni put, čime se dodatno može poboljšati kontrola astme, naročito kod konkomitantne alergijske bolesti gornjih disajnih puteva. ALTR dovode do smanjenja rinoreje, kihanja i nazalne opstrukcije. U sistemskom pregledu Rodriga i Yaneza koji je obuhvatio 6.231 pacijenta iz 17 različitih studija, pokazana je superiornost ALTR u odnosu na antagoniste H1-histaminskih receptora u lečenju alergijskog rinitisa ⁽¹³⁹⁾.

Danas ICS predstavljaju „zlatni standard“ terapije astme. Mnoge sprovedene studije su potvrdile da je ciljeve lečenja brže i lakše postići primenom ICS nego ALTR. Na osnovu rezultata 22 randomizovane kliničke studije koje su obuhvatile 9.873 pacijenata (uglavnom adultnih) sa astmom, u trajanju do 56 nedelja, ICS su pokazali veću efikasnost u pogledu smanjenja simptoma bolesti, poboljšanja plućne funkcije i smanjenja eozinofilije u perifernoj krv ^(140,141). Ipak, superiorniji efekat nije dokazan u svim studijama. Markham je u devetomesečnoj studiji upoređujući efikasnost montelukasta u dozi od 10 mg/dan u odnosu na beklometazon u dozi od 400 mcg/dan, ustanovio ekvivalentan učinak oba leka u pogledu zbira dnevnih simptoma i upotrebe kratkodelujućih β_2 -agonista ⁽¹⁴²⁾. U studiji Baumgartnera i saradnika, kod 730 ispitanika lečenih beklometazonom (400 mcg), montelukastom (10 mg/dan) ili placebo, oba leka

su pokazala signifikantno značajnu kliničku korist u pogledu povećanja dana sa dobro kontrolisanom astmom (beklometazon 57.9 +/- 36.1, montelukast 50.7 +/- 37.1 i placebo 40.0 +/- 35.8) i poboljšanja FEV1 (13.9 +/- 20.8 beklometazon, 12.1 +/- 18.7 montelukast i 6.4 +/- 20.1 placebo) u odnosu na placebo, ali bez signifikantne razlike u efikasnosti ova dva posmatrana leka. Procenat preklapanja za broj dobro kontrolisanih dana je iznosio 89%, a za poboljšanje bazalnih vrednosti FEV1 čak 96% ⁽¹⁴³⁾. Visok procenat preklapanja u pogledu broja pogoršanja i upotrebe kratkododelujućih β_2 agonista je dobijen i u studiji Israela sa sardnicima, ali je poboljšanje FEV1 u ovoj studiji bilo signifikantno veće u grupi lečenoj beklometazonom ⁽¹³⁷⁾. Rezultati nedavno objavljene McIvorijeve studije su pokazali da zamena ICS sa montelukastom kod 534 pacijenata sa blagom astmom rezultuje održanjem dobre kontrole bolesti kod 75% ispitanika u posmatranom periodu od 6 nedelja ⁽¹⁴⁴⁾. Nedavno sprovedena ispitivanja su pokazala da se kod pušača sa astmom beleži znatno viša aktivnost CysLT u odnosu na nepušače. Interesantno je i istraživanje Gakija i saradnika o uticaju pušenja na povećanje koncentracije CysLT. Ispitivanje je obuhvatilo 40 pacijenata sa astmom (20 pušača), 40 pacijenata sa HOBP (20 pušača) i 30 zdravih dobrovoljaca (15 pušača). Svim ispitanicima je načinjena plućna funkcija, određen nivo LTE4 i kreatinina u urinu, ECP (eozinofilni katjonski protein) u serumu i zapaljenske ćelije u indukovanom sputumu ⁽¹⁴⁵⁾. Rezultati su pokazali da koncentracija LTE4 u urinu (i kreatinina u serumu, pg/mg) raste samo kod pacijenata sa astmom, za razliku od HOBP pacijenata i zdrave kontrole (125.6 (54.5) vs. 54.5 (19) vs. 55.9 (18.9)). U grupi pušača, signifikantan porast LTC4 je zabeležen samo kod pacijenata sa konkomitantnom astmom, dok je njihov nivo bio nesignifikantno povišen kod pušača sa HOBP i „zdravih“ pušača (164 (48) vs. 87 (26.3), $p=0.0001$ za pušače). Rezultati ove studije su ukazali na mogućnost da se kod pušača sa astmom razvija poseban inflamatorni odgovor lipidnih medijatora, koji izostaje kod pušača sa HOBP ili takozvanih „zdravih“ pušača.

Izostanak adekvatnog terapijskog odgovora na koraku dva lečenja astme ili inicijalno teži oblici bolesti, zahtevaju agresivniji pristup u smislu primene kombinovane terapije ili povećanja doze ICS. U našem istraživanju je uvođenje dodatnog leka za kontrolu astme (DDBA ili ALTR) dovelo do signifikantnog poboljšanja kontrole bolesti. Statistički značajna promena srednjeg ACQ skora (minimalna značajna promena) je nastala kod 85% pacijenata već u prve 4 nedelje lečenja, što ukazuje na efikasnost oba terapijska režima. Dobra kontrola astme (ACQ <0,75) je postignuta kod 57,7% ispitanika nakon 24 nedelje lečenja, dok je 17,3% ispitanika i dalje ostalo nekontrolisano. Ovi

rezultati su komparabilni sa ranije objavljenim studijama u kojima je lečenje na koraku IV i V bilo potrebno kod 15-20% pacijenata, što ukazuje na prisustvo astme teške za tretman ili teške astme. Razlozi za lošu kontrolu su mnogobrojni i mogu biti uslovljeni neadekvatnim nefarmakološkim i farmakološkim tretmanom ili samom prirodom bolesti. Uvek je važno identifikovati uzroke pogoršanja (ukoliko je to moguće) i spovesti adekvatno lečenje. Premda naša studija nije bila dizajnirana da procenjuje pušenje kao uzrok loše kontrole astme na terapijskom koraku dva, pušači su već na samom početku istraživanja imali lošije pokazatelje bolesti. Tako je npr. loša kontrola astme ($ACQ \geq 1,5$) kao osnovni uključujući kriterijum, bila „lošije loša“ kod pušača u odnosu na nepušače (2,18 vs 1,95; $p=0,017$), a pušači su imali i lošije nalaze plućne funkcije ($p=0,126$). Ovakav odnos je zabeležen i u ranije objavljenim studijama na osnovu kojih je aktivno pušenje okarakterisano kao jedan od značajnih spoljnih činioca koji, pored genetskih karakteristika i adherentnosti, ima uticaj na varijabilnost terapijskog odgovora ⁽¹³²⁾. U studiji preseka napravljenoj u Velikoj Britaniji od strane Jane Clatworthya su kao najznačajniji faktori pogoršanja kontrole astme navedeni pušenje (OR = 4.33; 95% CI: 3.58-5.23), konkomitantni rinitis (OR = 4.62; 95% CI: 3.71-5.77) i loša adherenca (OR = 1.35; 95% CI 1,18-1,55), a pozitivna korelacija je zabeležena između kontrole astme i broja popušanih cigareta na dan ($F(5,655)=6.08$, $p<.001$) ⁽¹⁴⁶⁾. Signifikantna i inverzna korelacija između pušenja i kontrole bolesti (OR; 2,6; 95% CI, 2,0-3,4) je dobijena i u Schatzovoj studiji u koju je uključeno 2.269 pacijenata starosti od 18-56 godina sa perzistentnom astmom ⁽¹⁴⁷⁾. U nedavnom telefonskom istraživanju Zahranija i saradnika, loša kontrola astme je zabeležena kod 38,4% dece i 50% adultnih ispitanika, a kao značajni prediktori pogoršanja su navedene godine života (preko 45 godina), loš ekonomski status, niži stepen obrazovanja, gojaznost i naravno pušenje ⁽¹⁴⁸⁾. Suprotno ovim istraživanjima, Boulet nije našao razliku u kontroli astme između nepušača i pušača (1,5+/-0,6 vs 1,1+/-0,8; $p>0,05$) kao ni signifikantnu razliku u kvalitetu života, FEV₁, bronhodilatatornom i metaholinskom odgovoru, broju pogoršanja, korišćenju prednizolona ili odsustvovanju sa posla. Statistički značajna razlika je zabeležena u pogledu respiratornih simptoma koji su bili izraženiji u grupi pušača ($p<0,05$) ⁽¹⁴⁹⁾, vrednostima odnosa FEV₁/FVC, kapacitetu difuzije, indukovanom sputumu i visoko rezolutnom CT grudnog koša, navodeći da su karakteristike pacijenata koji puše bliže HOBP nego astmi. U kontrolisanoj studiji slučajeva objavljenoj 2013. godine, za najvažnije faktore loše kontrole bolesti navedeni su težina astme, prisustvo

komorbiditeta, ženski pol i pušenje, a autori navode da lekari moraju biti svesni ove kompleksne slike kada donose odluku o lečenju ⁽¹⁵⁰⁾.

Dugodelujući bronhodilatatori ostvaruju snažan miorelaksirajući efekat na glatke mišiće bronha što dovodi do smanjenja simptoma astme (naročito noćnih), poboljšanja plućne funkcije i smanjenja broja egzacerbacija ⁽¹²⁸⁾. Iako ovi lekovi ne spadaju u grupu antiinflamatornih lekova, njihov sinergistički efekat sa ICS dovodi do smanjenja inflamacije. Naime, kortikosteroidi povećavaju ekspresiju beta receptorskog gena smanjujući potencijal za tahifilaksiju, dok dugodelujući β_2 -adrenergički agonisti povećavaju steroidni potencijal čineći glukokortikoidni receptor senzitivnijim za steroid zavisnu reakciju ⁽¹⁵¹⁾. Osim toga, LABA (formoterol fumarate i salmeterol xinafoate) povećavaju GRE-zavisnu transkripciju (GRE-glukokortikoidni element odgovora) kod svih pacijenata koji imaju izraženu hroničnu inflamaciju, uključujući i pušače, pri čemu ovo povećanje nadmašuje povećanje koje se može postići višestrukim povećanjem doze ICS. Primena ove kombinacije se pokazala efikasnom i kod pušača obzirom da DDBA dovode do supresije pušenjem indukovane aktivacije makrofaga ⁽¹⁵²⁾ i poboljšanja mukocilijarnog klirensa ^(153,154). Zbog svega toga se primena ova dva leka u fiksnoj kombinaciji danas smatra kombinovanom antiinflamatornom terapijom. Štaviše, monoterapija DDBA je kontraindikovana u lečenju astme. Ova zabrana je usledila nakon objavljivanja rezultata SMART studije (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial), u kojoj je registrovano signifikantno povećanje broja smrtnih slučajeva ili životno ugrožavajućih pogoršanja astme kod pacijenata sa astmom lečenih samo salmeterolom [Nelson et al 2006]. Ovi rezultati su doveli do mnogobrojnih debata koje su završile zabranom primene DDBA kao monoterapije u astmi. Naime, došlo se do zaključka da njihova samostalna primena dovodi do prikrivanja simptoma pogoršanja uz istovremeno povećanje inflamacije disajnih puteva, zbog čega izostaje pravovremena terapijska intervencija egzacerbacije. Nakon toga je Američka agencija za hranu i lekove (FDA) uvela tzv. „black-box“ upozorenja koja se nalaze na svim kutijama leka koje sadrže DDBA. Danas se preporučuje upotreba kombinovane terapije primenom jednog uređaja za inhalaciju, kako bi se izbegla loša adherenca ICS i postigla jednaka distribucija oba leka u plućima. Jedna od najznačajnijih studija koja je pokazala da se dodatkom DDBA kod većine pacijenata može postići smernicama definisana kontrola bolesti je nesumljivo bila GOAL studija ⁽¹⁵⁵⁾. Dizajnom studije je predvideo da se pacijentima sa loše kontrolisanom astmom, predhodno stratifikovanim u tri grupe u zavisnosti od ranije korišćene terapije, u terapiju uvedu DDBA ili da im se poveća doza ICS. Potom je doza

ICS sukcesivno povećavana do postizanja totalne kontrole bolesti ili do dostizanja maksimalnih doza ICS (faza I). Pacijentima koji nisu postigli cilj lečenja u fazi I je u fazi II uveden i sistemski kortikosteroid. Ovakva terapija je obezbedila da se, kod pacijenata koji su predhodno lečeni niskim dozama ICS (stratus II) u 69% slučajeva (u grupi lečenoj fiksnom kombinacijom) odnosno 52% (u grupi lečenoj povećanjem doza ICS), postigne totalna kontrola bolesti (potpuno odsustvo simptoma) na kraju Faze I lečenja. GOAL studija je pokazala da se kontrola astme brže i efikasnije postiže primenom kombinovane terapije (ICS+DDBA) u odnosu na povećanje doze ICS, ali i da je za postizanje totalne kontrole nekada neophodno primeniti visoke doze inhalatornih ili oralnih kortikosteroida. U sistemskom pregledu objavljenom od strane Chroinin i saradnik ⁽¹⁵⁶⁾ koji je obuhvatio 28 studija i 8.050 pacijenata, primena fiksne kombinacije je bila udružena sa značajnim poboljšanjem FEV1 (0.12 L/sec; 95% CI 0.07 to 0.17), smanjenjem simptoma bolesti (SMD -0.26; 95% CI -0.37 to -0.14) i korišćenja brzodelujućih beta2 adrenergičkih agonista (-0.41 puffs/day; 95% CI -0.73 to -0.09) u odnosu na monoterapiju istim dozama ICS. Važno je istaći da nisu nađene značajne razlike u ozbiljnim neželjenim događajima pri primeni različitih modaliteta lečenja (RR 1.15; 95% CI 0.64 to 2.09), nije bilo razlike u ispoljavanju bilo kakvih neželjenih događaja (RR 1.02; 95% CI 0.96 to 1.09) ili razlike u broju isključenih pacijenata zbog loše kontrole astme (RR 0.94; 95% CI 0.63 to 1.41). Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa ovim studijama. U grupi pacijenata lečenih DDBA nakon 4 nedelje terapije dobru kontrolu bolesti je ostvarilo 51,7% pacijenata, nakon 12 nedelja 51,7%, a nakon 24 nedelje 56,7%. Dakle, procenat pacijenata koji je postigao dobru kontrolu bolesti nakon 4. nedelje se nije bitnije menjao u daljem toku lečenja. Ukoliko pretpostavimo da je adherentnost terapiji kod ovih pacijenata bila zadovoljavajuća (o čemu nemamo jasnih dokaza), ove rezultate možemo objasniti činjenicom da je za dalje poboljšanje kontrole astme neophodna dodatna intervencija u smislu povećanja doza kortikosteroida ili uvođenja trećeg leka za kontrolu.

Druga grupa naših pacijenata je lečena dodavanjem ALTR niskim dozama ICS, što se smatra alternativnom efikasnom strategijom na koraku III lečenja astme. Prema ranije sprovedenim studijama, primena ovih lekova je udružena sa smanjenjem simptoma bolesti i poboljšanjem plućne funkcije ⁽¹⁵⁷⁾. Komplementaran efekat ICS i ALTR se ostvaruje preko različitog antiinflamatornog mehanizma dejstva, obzirom da ICS imaju mali uticaj na sintezu CysLT i nikakav uticaj na već oslobođene CysLT, dok ALTR blokiraju dejstvo oslobođenih medijatora čime se zaustavlja njihova proinflamatorna i

spastička aktivnost. U našoj studiji je u grupi pacijenata lečenoj ALTR dobru kontrolu bolesti nakon 4 nedelje terapije ostvarilo 56,7% pacijenata i ovaj broj se održavao, bez bitnije promene sve do kraja istraživanja (58,3%). Upoređujući naše rezultate sa rezultatima drugih studija dobijeni su komplementarni podaci. Opservaciona studija iz realnog života koja je sprovedena u Velikoj Britaniji u 56 centara sa 1.300 pacijenata je pokazala da dodatak ALTR dovodi do signifikantog poboljšanja kontrole astme kod 66% pacijenata odnosno dramatičnog poboljšanja kod 8,2% ⁽¹⁵⁸⁾. Slični rezultati su dobijeni i u studiji sprovedenoj u Belgiji na 5.769 pacijenata u kojoj je čak 89% ispitanika imalo poboljšanje bolesti nakon dodatka ALTR ⁽¹⁵⁹⁾. U MONICA studiji je dodatak ALTR nakon 6 meseci lečenja doveo do povećanja broja pacijenata sa kompletno kontrolisanom astmom sa 1,2% na 11,4%, a broj onih koji su imali dobro kontrolisanu bolest je povećan sa 13,9% na 47,5% ⁽¹⁶⁰⁾. Primena ALTR je dovela do signifikantnog poboljšanja simptoma i smanjenja egzacerbacija bolesti. Slični rezultati su dobijeni i u studiji Virchowa u kojoj je Zafirlukast dodat visokim dozama ICS (BDP \geq 1200 mcg) ⁽¹⁶¹⁾. U jednoj od retkih studija dizajniranih da ispituju efikasnost terapije specifično kod pušača, ispitivana je primena montelukasta (10 mg/dan) kod 296 pacijenata i flutikazon-propionata (250 mcg 2x/dan) kod 286 pacijenata u odnosu na placebo (276 pacijenata). Nakon 6 meseci terapije, nije bilo signifikantne razlike u broju dobro kontrolisanih dana ($p=0,14$) između dva terapijska režima, a signifikantno poboljšanje dnevnog zbira simptoma je postignuto u obe terapijske grupe (flutikazon $p=0,04$, motelukast $p=0,001$) u komparaciji sa placebom ⁽¹⁶²⁾.

Obzirom da dodatak DDBA ili ALTR na niske doze ICS ostvaruje visok stepen efikasnosti, ostaje pitanje koji je od ovih terapijskih režima efikasniji. Većina studija na osnovu kojih se formiraju smernice za lečenje astme su randomizovane, dvostruko slepe studije koje se izvode sa jasno definisanim grupama pacijenata uz isključivanje svih faktora koji mogu umanjiti ili izmeniti rezultate istraživanja. Zbog toga je pušenje često isključujući faktor, a smernice se zasnivaju na istraživanjima koje obuhvataju strogo kontrolisanu grupu nepušača. Prema ovim studijama, dodatak DDBA na koraku III lečenja astme predstavlja superiorniju opciju u odnosu na dodatak ALTR ⁽¹⁶³⁾. U meta-analizi Ducharme i saradnika, koja je obuhvatila jedanaest randomizovanih, kontrolisanih studija sa ukupno 6.030 pacijenata ⁽¹⁶⁴⁾ signifikantno poboljšanje u korist DDBA je dobijeno u pogledu poboljšanja plućne funkcije, kvaliteta života (0,1; 0.05-0.2), povećanja dana bez simptoma (6%; 2-11), dana bez potrebe za dodatnom bronhodilatatornom terapijom (-0,5 inhalacija/dan; -0.2 do -1), dana bez potrebe za

dotatnom kortikosteroidnom terapijom (9%;5%-13%), ukupnog zbira simptoma (-0.2; -0.1 do-0.3) i noćnog buđenja (-0.1/nedeljno; -0.06 do -0.2). Statistički nije bilo značajne razlike u broju pacijenata isključenih iz studija zbog neželjenih reakcija ili loše kontrole astme, broju hospitalizacija, ozbiljnih neželjenih reakcija, glavobolja i drugih pridruženih bolesti. U našoj studiji nije ostvarena statistički značajna razlika u pogledu poboljšanja ACQ kod dodatka DDBA ili ALTR, ni u jednom od tri posmatrana termina (4N p=0,714; 12N p=0,582; 24N p=1,00), odnosno vrsta terapije (LABA u odnosu na ALTR) nije uticala na postizanje dobre kontrole astme. Naši rezultati su slični sa rezultatima Priceove studije koja je obuhvatila 337 pacijenata lečenih od strane lekara opšte prakse. Dobra kontrola astme (definisana kao srednja vrednost ACQ skora manja od 1.0) je postignuta kod 80 od 162 pacijenta (49%) u grupi ALTR i 77 od 175 pacijenata (44%) u grupi DDBA ⁽¹⁶⁵⁾. I ovde, kao i u našoj studiji nije bilo statistički značajne razlike u efikasnosti dva terapijska režima.

Upoređujući grupe nepušača i pušača u našoj studiji, pušači su ostvarili signifikantno lošiju kontrolu astme (p=0,021) tokom čitavog perioda lečenja. Dobra kontrola bolesti, merena kao vrednost srednjeg ACQ<0,75, je ostvarena kod većeg broja nepušača, ali je ova razlika dostigla statističku značajnost samo u 12. nedelji lečenja (p=0,006). Posmatrajući trend kretanja kontrole astme, nepušači su ostvarili najbolji rezultat u 12 nedelji, dok je u 24. nedelji došlo do smanjenja broja kontrolisanih pacijenata. Suprotno, pušači su imali sporiji, ali konstantni porast kontrole. Nije sasvim jasno zašto nepušači nisu ostvarili isti trend poboljšanja kontrole astme kao pušači, ali se kao jedno od mogućih objašnjenja nameće pitanje adherence. Naime, ako uzmemo u obzir da su nepušači imali signifikantno manje simptoma bolesti od pušača u toku celog ispitivanog perioda (p=0,021), možemo pretpostaviti da je u ovoj grupi ispitanika nakon postizanje kontrole astme u 4. nedelji i daljeg smanjenja simptoma bolesti u 12. nedelji, došlo do smanjenog korišćenja terapije (kao posledica nedostatka simptoma) što je rezultovalo pogoršanjem kontrole astme u 24. nedelji. Iako u našoj studiji nije postojala mogućnost objektivne procene adherence, zbog čega ova zapažanja mogu ostati samo na nivou pretpostavke, treba uzeti u obzir činjenicu da je loša adherence opšti problem u lečenju svih pacijenata sa hroničnim bolestima, pa time i pacijenata sa astmom ^(166,167). Istraživanja pokazuju da se 30-50% svih preporučenih lekova za lečenje hroničnih bolesti nikada ne upotrebi ^(168,169). Većina pacijenata sa astmom radije kupira tegobe primenom kratkodelujućih bronhodilatatora nego što će prevenirati njihovu pojavu redovnom upotrebom lekova. Sa druge strane, nenamerno zaboravljanje terapije se znatno češće

javlja kod pacijenata koji nemaju simptoma. Premda je u našoj studiji svim pacijentima napominjana neophodnost stalne upotrebe lekova, nejasno je da li su naši ispitanici imali zadovoljavajuću adherencu. Takođe treba napomenuti da terapija u svrhu ove studije nije bila obezbeđena od strane istraživača i da su pacijenti samostalno učestvovali u participaciji svakog korišćenog leka, što je moglo dodatno smanjiti njihovu upotrebu. Danas ne postoje efikasni mehanizmi koji bi omogućili prevazilaženje loše adherence u svakodnevnoj praksi ⁽¹⁷⁰⁾. Odsustvo statistički značajne korelacije kontrole astme kod nepušača i pušača može biti i posledica relativno malog broja ispitanika (po 30 u svakoj grupi), neuparivanje ispitanika na početku studije kao i dizajnom studije ostavljena mogućnost da se u grupu nepušača nađu i bivši „laki“ pušači. Usled nedostatka objektivnih dokaza o pušačkom statusu ispitanika (merenjem nivoa serumskog kotonina), nije bilo moguće proveriti navode bivših pušača o potpunom prestanku pušenja, zbog čega se ova grupa nepušača mogla klinički približiti pušačima.

Zanimljivo je pitanje, da li pušače treba lečiti drugačije od nepušača? Suprotno od rezultata ranije objavljenih studija kod nepušača (uključujući i studije u kojoj su bili uključeni i pušači, ali bez posebnog osvrta na ovu grupu) u našoj studiji bolja kontrola astme je ostvarena u grupi pušača lečenoj ALTR nego u grupi lečenoj DDBA (4N 50% vs 43,3%; 12N 54,2% vs 36,7% 24N 57,7% vs 50%), ali razlika nije dostigla statističku značajnost. Povećana efikasnost ALTR, naročito ako uzmemo u obzir očekivanu inferiornost ovog leka u odnosu na DDBA, može biti posledica povećane sinteze CysLT kod pušača sa astmom, kako je sugerisano u ranije objavljenim studijama ⁽¹⁶²⁾. Povećana sinteza CysLT je u korelaciji sa težinom pušenja (broj popušanih cigareta na dan) i dužinom pušenja (pušački staž od preko 11 p/g) zbog čega se očekuje da „teži pušači“ sa dužim pušačkim stažom imaju veće koristi od dodatka ALTR. Sa druge strane, dodatak DDBA može obnoviti glukokortikoid-zavisnu transaktivaciju koja se suprimira oksidativnim stresom ⁽¹⁷¹⁾, pa se očekuje da je fiksna kombinacija efikasnija kod tzv. „lakših pušača“. Fiksna kombinacija ICS i DDBA je u nekim studijama bila efikasnija u pogledu poboljšanja plućne funkcije i smanjenja bronhijalne hiperreaktivnosti ⁽¹⁷²⁾. Za pacijente u našoj studiji ova korelacija nije važila obzirom da su ispitanici imali relativno malo pušačkog staža ($7,28 \pm 4,2$ p/g) uz bolje rezultate dobijene dodavanjem ALTR. Razlog za to može biti i distribucija leka u plućima koja predstavlja jedan od najvažnijih činioca efikasnosti terapije, a uslovljena je vrstom inhalera, veličinom isporučene čestice, tehnikom inhalacije i sl. Dizajn naše studije nije predvideo korišćenje jednog inhalera ili ICS, pa stoga nisu bile obezbeđene jednake farmakokinetičke karakteristike leka što

može biti uzrok relativne inferiornosti fiksne kombinacije. Danas se na tržištu nalaze inhaleri koji isporučuju lekove sa veoma malim česticama (1-5 mcg), čime se efekat lečenja postiže i na nivou malih disajnih puteva, slično kao kod oralne terapije. U nedavno objavljenoj prospektivnoj opservacionoj studiji ispitivana je efikasnost ektrafinog HFA beklometazona u kombinaciji sa formoterolom kod pušača sa srednje teškom i teškom astmom. Nakon godinu dana istraživanja, obrađeni su podaci za 568 pacijenata, od kojih je 123 bilo pušača. Dobijeni rezultati su pokazali da je lečenje ektrafinim česticama BDP/FOR, preko merno doznog inhalatora dovelo do signifikantog poboljšanja plućne funkcije (+7.1% FEV1), kontrole astme definisane upitnikom za kontrolu astme (ACQ6 -1.32) i kontrole astme definisane GINA smernicama (poboljšanje kod 49.8% pacijenata). Zanimljivo je da je ovo poboljšanje dobijeno neovisno od pušačkog statusa ispitanika, odnosno kod nepušača, bivših pušača i pušača ($p > 0.05$). Autor ove studije je naveo da primena fiksne kombinacije ICS+DDBA ektrafinog dispergovanog leka može biti značajna alternativa ICS+ALTR kod pušača ⁽¹⁷³⁾. Do danas nema objavljenih većih komparativnih studija efikasnosti DDBA i ALTR, specifično dizajnirane za pušače sa astmom.

6.2 Pogoršanja astme

Drugi značajan parametar kontrole astme predstavlja učestalost i težina pogoršanja obzirom da ona utiču na morbiditet, mortalitet, kvalitet života i troškove lečenja. Monoterapija ALTR signifikantno redukuje incidencu egzacerbacija astme, definisanu kroz hitne intervencije, bolnička lečenja ili potrebe za oralnim kortikosteroidima ⁽¹⁷⁴⁾. Sa druge strane, DDBA nisu efikasniji od placeba u redukciji egzacerbacija ukoliko se promenjuju kao monoterapija. U kombinaciji sa ICS, i jedan i drugi lek dovode do signifikantne redukcije egzacerbacija.

U jednogodišnjoj IMPACT studiji koja je bila randomizovana, dvostruko slepa, upoređivan je uticaj montelukasta (ALTR) i salmeterola (DDBA) u kombinaciji sa niskim dozama ICS na egzacerbaciju astme kod 1.490 pacijenata ⁽¹⁷⁵⁾. Broj pacijenata koji je imao makar jednu egzacerbaciju je bio sličan u obe ispitivane grupe (montelukast 19,1% vs salmeterol 20,1%) i nije bilo razlike u vremenu nastanka prve egzacerbacije između dve ispitivane grupe. U našoj studiji, stopa egzacerbacija je bila znatno viša. Tokom 24 nedelje lečenja 27,5% ispitanika je imalo srednje-teško pogoršanje bolesti koje nije zahtevalo primenu kortikosteroida ili hospitalizaciju, dok je kod 6,7% ispitanika zabeleženo teško pogoršanje. U grupi lečenoj DDBA barem jedno pogoršanje je imalo

36,6% ispitanika, a u grupi ALTR 35%. Nije bilo statistički značajne razlike između grupe pušača i nepušača u broju pogoršanja ($p=0,42$), mada je u grupi nepušača zabeleženo manje pogoršanja (30% vs 40%). Generalno gledano, stopa pogoršanja u našoj studiji je bila visoka, a naročito stopa srednje teških pogoršanja koja su podrazumevala promenu terapije ili primenu kratkododelujućih bronhodilatatora, bez obzira na uzrok i bez potrebe da se pacijenti predhodno javljaju lekaru. Nije npr. uzimano u obzir eventualno postojanje alergijskih manifestacija gornjih disajnih puteva i njihovo ne lečenje kao uzrok pogoršanja. Naši pacijenti nisu imali elektronski dnevnik niti elektronski PEF kojim bi se objektivizirala pogoršanja i zabeležile varijacije plućne funkcije. Sa druge strane, stopa teških pogoršanja koja je zahtevala intervenciju u smislu dodavanja kortikosteroida ili hospitalizacija nije bila visoka. Tako je npr. u grupi lečevoj DDBA bilo ukupno 6 teških pogoršanja (10%), a u grupi ALTR 5 (8,3%). Posmatrajući naše rezultate moramo se složiti sa Batemanom koji navodi da je redukcija teških egzacerbacija nedovoljno velika da postane uočljiva tokom studija koje traju 6-12 meseci, te da je za njihovu procenu neophodno praćenje pacijenata u dužem vremenskom periodu, najmanje 2-3 godine ⁽¹⁷⁶⁾. Naša studija je obuhvatila relativno mali broj pacijenata što predstavlja limitaciju u izvođenju konačnih zaključka o efikasnosti terapije na pogoršanja. Sigurno je, međutim da se stopa pogoršanja nije bitnije razlikovala među različitim terapijskim grupama, što govori u prilog zaključka da se nijedna terapijska opcija nije pokazala inferiornijom. Koliko rezultati istraživanja zavise od dužine trajanja studije i definisanih primarnih ciljeva pokazuju i ranije objavljena istraživanja. Tako je na primer, u kratkoročnoj studiji Deykina dodatak DDBA bio efikasniji od ALTR u pogledu poboljšanja simptoma bolesti i plućne funkcije ⁽¹⁷⁷⁾, dok Bjermer u svojoj dugoročnoj studiji koja je procenjivala efikasnost na osnovu stope srednje teških i teških egzacerbacija, nije dokazao ovu superiornost ⁽¹⁷⁸⁾. U preglednom radu Paggiaroa ⁽¹⁷⁹⁾, jasno je pokazana efikasnosti montelukasta (ALTR) u sprečavanju nastanka pogoršanja, dok je Chroinin naveo da kombinovana terapija DDBA i ICS ne dovodi do signifikantnog smanjenja egzacerbacija ⁽¹⁵⁶⁾ koje zahtevaju primenu OCS (RR 1.04; 95% confidence interval (CI) 0.73 do 1.47) ili zahtevaju hospitalizacije (RR 0.38; 95% CI 0.09 to 1.65). Rezultati drugih randomizovanih dugoročnih istraživanja (u trajanju do 48 nedelja) su dale slične rezultate, pri čemu je stopa egzacerbacija, hospitalizacija i hitnih poseta lekaru bila podjednako učestala uz primenu različitih terapijskih režima, ali uz nižu stopu neželjenih događaja kod primene ALTR ⁽¹⁸⁰⁾.

Nastanak pogoršanja astme je uslovljen različitim faktorima, a kao najznačajniji faktor predikcije budućih egzacerbacija se navodi sadašnja kontrola bolesti. Naime, kod pacijenata koji su u predhodnoj nedelji imali dobro kontrolisanu astmu verovatnoća zadržavanja dobre kontrole bolesti u narednoj nedelji je iznosila 94%, a kod pacijenata sa predhodno delimično kontrolisanom astmom 80%. Ovakva korelacija nije zabeležena u našoj studiji, obzirom da su pušači imali statistički značajno lošiju kontrolu astme od nepušača ($p=0,021$), ali je stopa pogoršanja bila ista. Kao što smo već napomenuli, uzrok nedostatka pozitivne korelacije između simptoma bolesti i pogoršanja, može biti dužina studije i adherenca. Procenjeno je da povećanje adherence za 25% dovodi do redukcije teških pogoršanja za 10%^(181, 182). Studija Balkrishnan je pokazala da se kod pacijenata sa dobrom adherencom na terapiju ICS, rizik nastanak teških egzacerbacija smanjuje za čak 40%⁽¹⁸³⁾. Da stvari nisu tako jednostavne, pokazuju i studije koje su dale inverzne rezultate. Naime, pojedine studije su pokazali da smanjenje adherence može dovesti i do smanjenja egzacerbacija. Ovakvi rezultati se delimično mogu objasniti potrebom pacijenata da sami titriraju doze lekova, čime se kod prekomerne terapije realno smanjuje adherenca, ali bez značajnog uticaja na kontrolu bolesti. Engelkes u svojoj analizi navodi heterogenost astme kao razlog različitog odgovora na terapiju i objašnjava da, zavisno od fenotipa, pojedini pacijenti mogu neredovno koristiti terapiju bez većih posledica, dok je kod drugih loša adherenca udružena sa značajnim porastom rizika. Sistemska analiza 23 različite studije istog autora je pokazala da je primena fiksnih kombinacija ICS i DDBA, kao i bilo koje druge kombinovane antiinflamatorne terapije, superiornija u smanjenju stope egzacerbacija od bilo koje monoterapije⁽¹⁸¹⁾. Sa druge strane, pušenje je nezavisni faktor rizika nastanka pogoršanja. Zanimljive rezultate je dala petomesečna studija kod dece sa astmom u kojoj je pasivno pušenje bilo udruženo sa povećanjem urinarne ekskrecije LTE4 i predstavljalo prediktor rizika za nastanak egzacerbacija astme⁽¹⁸⁴⁾.

Studija koja je ispitala razloge teških pogoršanja astme koja zahtevaju lečenje u jedinici intenzivne nege je pokazala da se ona češće javljaju kod starijih pacijenata, pacijenata sa dugim trajanjem bolesti, sa hroničnim rinosinuzitisom i znatno češće kod sadašnjih i bivših pušača sa lošijim vrednostima plućne funkcije. Kao nezavisni faktori rizika izdvojeni su pređašnje (HR 1.9, CI 1.3-3.1) i aktivno pušenje (HR 3.6, CI 1.6-8.2), loš kvalitet života (HRQoL) (HR 2.5, CI 1.5-4) i niske vrednosti FEV1 (FEV1 < 65%, HR 2.2, CI 1.3-3.7)⁽¹⁸⁵⁾.

6.3 Simptomi astme

U našoj studiji analizirana je učestalost simptoma astme kod nepušača i pušača kao i kod pušača lečenih različitim terapijskim modalitetima. Primena dodatne antiinflamatorne terapije je dovela do statistički vrlo značajnog smanjenja prosečne vrednosti skora simptoma u svim ispitivanim grupama ($p < 0,001$), a dužina lečenja je bila u korelaciji sa brojem simptoma u obe ispitivane grupe. Nepušači su imali statistički značajno manje simptoma od pušača, kako na inicijanoj viziti ($p = 0,006$) tako i na svakoj narednoj, uključujući i poslednju ($p = 0,021$). Ovo se može objasniti iritativnim dejstvom duvanskog dima i lošijom plućnom funkcijom registrovanoj u grupi pušača za oba terapijska modaliteta (vrednosti FEV1 kod pušača lečenih DDBA vs ALTR: $2,76 \pm 0,73$ vs $3,29 \pm 0,81$). Danas postoji sve više dokaza da je disfunkcija malih disajnih puteva udružena sa pojavom većeg broja simptoma, lošijom kontrolom astme, češćim pogoršanjima i težom bronhijalnom hiperreaktivnošću⁽¹⁸⁶⁾. Disfunkcija malih disajnih puteva nastaje ne samo kod težih oblika astme, već i kod pacijenata sa blažim formama i normalnim vrednostima FEV1. Stalna izloženost štetnim partikulama duvanskog dima čija veličina odgovara malim i ultra-malim česticama (partikule manje od 2,5 odnosno 0,1 mcg) uzrokuje povećanje respiratornih simptoma, veću upotrebu lekova za smanjenje simptoma i brže opadanje plućne funkcije. Kao jedna od mogućih terapijskih opcija za lečenje promena u malim disajnim putevima se navodi primena ALTR koji se zbog sistemske resorpcije podjednako distribuiraju do malih i velikih disajnih puteva. U studiji Krafte i saradnika⁽¹⁸⁷⁾ pokazano je da primena ALTR dovodi do signifikantnog poboljšanja dispneje, zviždanja u grudima i kašlja i to kod pacijenata sa hiperinflacijom pluća ($RV > 140\%$ predviđenih vrednosti). Slični rezultati su dobijeni i od strane Zeidlera⁽¹⁸⁸⁾ koji je zarobljavanje vazduha verifikavo kompjuterizovanom tomografijom. Druga alternativa je primena inhalatorne terapije sa finim i ultrafinim česticama lekova koje dospevaju do malih disajnih puteva. Boulet je u svojoj studiji upoređivao tromesečni tretman ciklesonidom primenjenog preko HFA (hidrofluoroalkan) merno doznog inhalera u dozi od 320 mcg jednom dnevno sa 200 mcg flutikazona primenjenog preko DPI inhalera (inhaler sa suvim prahom) dva puta dnevno. Iako nije došlo do poboljšanja FEV1, primena ultrafinog ciklesonida je dovela do statistički značajnog poboljšanja kvaliteta života, koje je najverovatnije nastalo kao posledica smanjenja inflamacije u malim disajnim putevima. Slični, konzistentni rezultati su dobijeni i u skorašnjim studijama iz realnog života^(189, 190, 191).

Prevalenca respiratornih simptoma kao prediktora nastanka opstruktivnih bolesti pluća u korelaciji sa pušenjem je ispitivana u studiji preseka sprovedenoj u dva navrata u Švedskoj, 1996. i 2006. godine ⁽¹⁹²⁾. U posmatranom periodu je došlo do smanjenja prevalencije kašlja sa 12,4% na 10,1%, produkcije sputuma sa 19% na 15% i rekurentnog zviždanja u grudima sa 13,4% na 12%, dok je prevalenca zviždanja bilo kog porekla i zviždanja udruženog sa astmom ostala ne izmenjena. Ovo smanjenje respiratornih simptoma je nastalo paralelno sa smanjenjem prevalencije pušenja, ali je istovremeno zabeleženo povećanje incidence astme što piše globalnom porastu incidence. Svi respiratorni simptomi, kako u opštoj populaciji tako i u populaciji pacijenata sa astmom su visoko korelirali sa pušenjem, dok se proporcija simptoma kod pušača kretala u opsegu od 9,8 do 25,5%. Udruženost aktivnog pušenja i simptoma bolesti je prikazana i u Broekemanovoj studiji koja je obuhvatila 147 pacijenata sa astmom (66 nepušača, 46 bivših pušača i 35 aktivnih pušača). Prema ovom istraživanju, pušači su imali niže vrednosti FEV1 i vrednosti alveolarnog i bronhijalnog FeNO, u bronhijalnom bioptatu je nađen veći broj peharastih ćelija i mastocita uz manji broj eozinofila u disajnim putevima i zadebljao i proliferisan epitel. Ove promene nisu viđene kod nepušača, ali iznenađujuće ni kod bivših pušača, zbog čega autor navodi da je povećanje simptoma kod pušača posledica promena u epitelu disajnih puteva koje mogu biti reverzibilne (bar do neke granice) i najverovatnije su zavisne od aktivnog pušenja ⁽¹⁹³⁾.

6.4 Kvalitet života

Pacijenti sa astmom često potcenjuju svoje mogućnosti ili smatraju svakodnevne limitacije sastavnim delom bolesti zbog čega nisu u stanju da adekvatno procene kontrolu bolesti i kvalitet svoga života. Sa druge strane, zahtevi lekara i njihove težnje ka ostvarenju cilja lečenja mogu biti u ozbiljnoj disproporciji sa stvarnim potrebama pacijenta ⁽¹⁵⁾. Ovakva neusaglašenost može rezultovati prekomernim lečenjem uz ispoljavanje terapijskih nuspojava, gubitkom poverenja, smanjenjem adherentnosti ili potpunim prekidom lečenja. Procena kvaliteta života na osnovu validizovanih upitnika omogućava prevazilaženje ovih razlika i daje jasan uvid u stvarna ograničenja. Osim toga ona omogućava i detaljniji uvid u pojedine domene kao što su: (i) prisustvo simptoma (ii) ograničenje fizičke aktivnosti (iii) smanjenje socijalne aktivnosti i (iv) emocionalni poremećaji i nestabilnost ⁽¹⁹⁴⁾.

U našoj studiji, inicijalne vrednosti kvaliteta života kod nepušača i pušača su bile relativno niske, bez statistički značajne razlike između dve posmatrane grupe (4.30 vs

4.20, $p=0.503$). Ipak, kvalitet života nepušača je bio bolji od kvaliteta života pušača, kako na inicijalnoj viziti tako i na svakoj narednoj. Niske vrednosti srednjeg AQLQ skora su u korelaciji sa lošom kontrolom astme koja je inicijano bila prisutna u obe posmatrane grupe ($1,95\pm 0,44$ vs $2,18\pm 0,65$; $p=0,017$). Postojanje ove korelacije je potvrđeno i u drugim do danas objavljenim studijama. Retrospektivna analiza Moya, u kojoj je ispitivan kvalitet života kod pacijenata sa blagom u odnosu na pacijente sa srednje teškom i teškom astmom, je pokazala da QoL (kvalitet života) u velikoj meri zavisi od težine astme i popravljiva se sa efikasnim tretmanom ⁽¹⁹⁵⁾. Slični rezultati su dobijeni u observacionoj studiji preseka sprovedenoj sa 114 adultnih pacijenata sa dijagnozom astme postavljenom od strane lekara. Nakon uklanjanja svih varijabli koje mogu interferirati sa rezultatima istraživanja, signifikanto lošiji QoL je dobijen kod pacijenata sa loše kontrolisanom astmom ($p=0,001$). Komponente kontrole astme koje utiču na QoL su dnevno-noćni simptomi i limitacija fizičkih aktivnosti, dok upotreba beta2 agonista i plućna funkcija nisu imali uticaja ⁽¹⁹⁶⁾. Populaciona studija sprovedena u Finskoj, koja je obuhvatila 8.028 pacijenata starosti 30 i više godina je pokazala da signifikantno lošiji QoL, meren opštim upitnikom i bolest-specifičnim upitnikom, imaju pušači u odnosu na nepušače, pri čemu se QoL kod bivših pušača približava QoL nepušača ⁽¹⁹⁷⁾. U istraživanju Ponteza zabeleženo je da pacijenti lečeni prema preporukama sa dobrom terapijskom aderencom imalju signifikantno bolji kvalitet života od pacijenata koji nisu bili adherentni na preporučenu terapiju, pa time nisu ni adekvatno lečeni ($5,7$ vs $5,3$; $p=0,008$). Zanimljivo je napomenuti da je ova razlika bila signifikantna za domen simptoma i izloženosti spoljnim uticajima, ali ne i za domen fizikčkih aktivnosti i emocionalnog statusa ⁽¹⁹⁸⁾.

Niske inicijalne vrednosti QoL kod naših pacijenata ukazuju na neophodnost uvođenja dodatne terapije u ispitivanoj i kontrolnoj grupi. Veoma značajno povećanje srednjeg skora dobijeno je već nakon 4 nedelje terapije u obe posmatrane grupe ($5,49$ vs. $5,34$; $p=0,488$) što se u daljem toku prati u 12. i 24. nedelji (V2 $5,80$ vs. $5,50$ i V3 $5,94$ vs. $5,58$). Klinički značajna promena srednjeg AQLQ skora (povećanje MID između dve vizite za više od 0,5 bodova) u grupi nepušača je dobijena kod 86,7% pacijenata, a u grupi pušača kod 76,7% ($p=0,317$) nakon 4 nedelje lečenja. Na svim ostalim vizitama nije došlo do statistički značajne promene skora. Upoređujući QoL nepušača i pušača možemo reći da ni u jednoj od tri kontrolne vizite nije bilo statistički značajne razlike među ispitivanim grupama, kao i da je nakon 6 meseci lečenja razlika u srednjem AQLQ skoru bila veća u grupi nepušača ($5,94\pm 0,77$) u odnosu na grupu pušača ($5,58\pm 0,99$), ali

je razlika nesignifikantna ($p=0,056$). Ovi rezultati su u koliziji sa predhodno navedenim studijama, obzirom da je u grupi nepušača na kraju istraživanja ostvarena signifikantno bolja kontrola astme u odnosu na grupu pušača ($5,97\pm 0,70$ vs $5,57\pm 0,98$; $p=0,126$). Logično je zbog toga bilo očekivati da će nepušači ostvariti na kraju ispitivanja signifikantno bolji kvalitet života. Slične rezultate je dobio Boulet, koji je proširio raniju opservaciju da pušenje povećava težinu astme i morbiditet udružen sa astmom, na činjenicu da pušenje povećava respiratorne simptome, teška pogoršanja i odsustvo sa posla. Isti autor smatra da se pacijenti sa astmom mogu adaptirati na svoju bolest kao i da su upitnici za kontrolu astme nedovoljno precizni da kod pacijenata sa dugogodišnjom istorijom bolesti adekvatno procene kvalitet života⁽¹¹²⁾. Možemo takođe naglasiti da su pušači često adaptirani na svoje simptome i smatraju ih normalnim delom svakodnevnog života, zbog čega ih ne prijavljuju na isti način kao i nepušači. Posmatrajući pojedine domene, nepušači su imali signifikantno bolji skor simptoma i limitacija aktivnosti od pušača, tokom celog perioda praćenja. U studiji Bouleta i saradnika⁽¹²⁹⁾ između pušača i nepušača nije bilo statistički značajne razlike ni u jednom od posmatranih domena, uključujući i simptome (4.72 ± 1.2 vs 5.10 ± 1.0 ($p>0,05$)). U studiji adultnih pacijenata u Singapuru lečenih od strane lekara opšte prakse, AQLQ skor je nakon korekcije za godine, plućnu funkciju i upotrebu lekova, bio niži u domenu simptoma za 0.41 boda (95% CI 0.10 do 0.72) i i emocionalnog statusa za 0.50 bodova (95% CI 0.16 do 0.84) u grupi nepušača, ali bez statističke razlike u limitaciji aktivnosti i izloženosti spoljnim uticajima⁽¹⁹⁹⁾. Niži srednji AQLQ u domenu simptoma je u korelaciji sa našim istraživanjem kao i sa ranijim studijama u kojima je pokazano da je aktivno pušenje udruženo sa većim brojem simptoma, naročito noćnih koji mogu biti uzrok ozbiljnih poremećaja spavanja⁽²⁰⁰⁾.

U odnosu na različite terapijske režime lečenja pušača, može se reći da je u našoj studiji došlo do značajnog porasta srednjeg skora AQLQ u obe ispitivane grupe i to za 1,4 boda u grupi lečenoj dodatkom DDBA na ICS u odnosu na 0,90 bodova zabeleženih u ALTR grupi u prve četiri nedelje lečenja. U narednim vizitama ova promena skora je bila nesignifikantna odnosno vrsta terapije nije značajno uticala na kvalitet života ovih pacijenata. Oba terapijska režima su dovela do statistički značajnog poboljšanja kvaliteta života, što je u korelaciji sa poboljšanjem kontrole astme ($p<0,01$). Slični rezultati su dobijeni i u drugim studijama. U Priceovoj studiji koja je ispitivala efikasnost LABA ili ALTR primenjenih kao dodatna terapija inhalatornim kortikosteroidima, srednji MiniAQLQ je u periodu od dve godine porastao za 1,0 bodova. Nakon 2 meseca, razlika

u MiniAQLQ skor je dostigla ranije definisanu ekvivalentnost (95% CI za korigovanu srednju vrednost od -0,3 do 0.13), dok je nakon dve godine ova razlika bila nesigifikantna (korigovana srednja vrednost je bila -0.11; 95% CI; -0.32 do 0.11) ⁽¹⁶⁵⁾. MONICA studija je pokazala da dodatak ALTR na terapiju ICS ili ICS+DDBA dovodi do sigifikantnog poboljšanja kvaliteta života, merenog preko srednjeg MiniAQLQ sa 4,0+/-1.1 na 5.3+/-1.1 ($p<0.001$), ali nije bilo komparacije sa drugim terapijskim modalitetima.

6.5 Plućna funkcija

Oštećenje plućne funkcije kod pacijenata sa astmom predstavlja znak loše kontrole bolesti i povećanog rizika za nastanak pogoršanja. Remodelovanje i ireverzibilne promene disajnih puteva se češće javljaju kod pušača, pacijenata sa dugogodišnjom bolešću i neutrofilnom astmom. Uticaj ICS na plućnu funkciju kod pušača je ispitivan u više studija, a dobijeni rezultati su kontraverzni. Naime, niske doze ICS ne pokazuju efekat u smislu poboljšanja plućne funkcije, ali imaju značaja u redukciji njenog godišnjeg pada ⁽²⁰¹⁾. Intenzitet pušenja i dužina pušačkog staža utiču na ovaj protektivni efekat kortikosteroida, a on nestaje kod dugogodišnjih pušača. Interesantne podatke je dala Dijkstraova longitudinalna studija koja je pratila opadanje plućne funkcije u odnosu na dozu ICS, pol i pušenje. Ispitivanje je sprovedeno kod 122 pacijenta (71 muškarac i 51 žena) u periodu od 23 godine ⁽²⁰²⁾. Nakon uvođenja ICS, srednji godišnji pad FEV1 je bio za 20,6 ml manji nego pre terapije ($p=0,011$), ali samo kod muškaraca dok je kod žena redukcija pada bila svega 3,2 ml godišnje. Autor ove studije nije mogao u potpunosti da objasni ovu razliku, ali je kao potencijalne uzroke naveo seksualne hormone, različiti kalibar disajnih puteva kod žena i muškaraca i različitu distribuciju udahnutog vazduha. Ovaj značajan protektivni efekat ICS u godišnjem opadanju plućne funkcije je zabeležen samo kod muškaraca koji nisu bili pušači ili su imali manje od 5 p/g pušačkog staža, dok je kod dugogodišnjih bivših i aktivnih pušača protektivni efekat ICS nestao. Promene FEV1 su bile visoko statistički zavisne od doze ICS.

U našoj studiji su statistički značajno bolje vrednosti FEV1 dobijene u grupi nepušača, počevši od inicijane vizite pa sve do kraja ispitivanog perioda. Premda je Chaudhuri sa saradnicima objavio da su nepušači u poređenju sa pušačima imali sigifikantno lošiju kontrolu astme [1.6 (1.1–2.3) vs 2.8 (1.7–3.4); ($p<0.0001$)], ali bez statistički značajne razlike u vrednostima FEV1 ($p=0.908$) ⁽²⁰³⁾, u većini drugih studija registrovane su niže inicijalne vrednosti FEV1 u grupi pušača, što korelira sa rezultatima

naše studije ⁽²⁰⁴⁾. Uvođenje drugog leka (DDBA ili ALTR) u terapiju loše kontrolisane astme kod pušača treba da ima povoljan efekat i na plućnu funkciju. Ovo je potvrđeno u Brusselleovoj studiji u kojoj je nakon uvođena HFA FOR/BUD došlo do povećanja FEV1 za +7,1% (p=0,000) ⁽¹⁷³⁾, kao i u MONICA studiji u kojoj je uvođenje ALTR dovelo do povećanja FEV1 od 2,46+/-0,89 koliko su iznosile inicijelne vrednosti do 2,60+/-0,92 L na kraju istraživanja (p<0,0001). Na našem uzorku, značajan porast FEV1 zabeležen je i u grupi nepušača (0,253; SD 0,492) i u grupi pušača (0,252; SD 0,499), a nakon 6 meseci lečenja došlo je do veoma značajne promene FEV1 u obe posmatrane grupe (p=0,001). U ranije pomenutoj Cochranovoj analizi ⁽¹⁶⁴⁾ zabeležena je veća efikasnost DDBA u odnosu na ALTR uz signifikantno poboljšanje jutarnjeg PEF (16 L/min, 13-18); večernjeg PEF (12 L/min;9-15) i FEV1 (80 mL;60-100). Sa druge strane, u ispitivanju Lazarusa primena beklometazona je dovela do povećanje FEV1 (za 170 ml, p=0,003) ali samo u grupi nepušača, a povećanje jutarnjeg PEF-a je zabeleženo samo u grupi pušača (12,6 L/min, p=0,002) lečenoj montelukastom. Autor ove studije je sugerisao potrebu da pušači sa astmom imaju drugačiji terapijski tretman ^(12,205).

Naša studija je izvedena na populaciji pacijenata koja je je retko ciljna grupa kliničkih istraživanja, a to su pušači sa astmom. Tokom istraživanja smo pronašli da je kombinovana terapija efikasna u poboljšanju kontrole astme, simptoma bolesti, plućne funkcije i kvaliteta života i kod nepušača i kod pušača sa astmom. Premda nismo pronašli statistički značajnu razliku u posmatranim parametrima, rezultati u grupi nepušača su u svakom od posmatranih parametara bili bolji. Nedostatak jasne pozitivne korelacija može biti posledica stvarnog ne postojanja statistički značajne razlike između ove dve grupe ispitanika, ali je važno napomenuti da se tumačenje dobijenih rezultata mora vršiti pažljivo uz uvažavanje izvesnih limitacija ove studije. Naime, dizajnom studije je predviđeno uključivanje jednakog broj nepušača i pušača, zbog čega je frekvencija uključivanja bila nejednaka, odnosno uključivanje pušača je trajalno duže nego što je prvobitno planirano. Stoga dobijeni rezultati ne moraju u potpunosti reflektovati razliku između pušača i nepušača u opštoj populaciji. Drugo, dizajnom studije nije predviđeno uparivanje pacijenata, zbog čega su već inicijalno postojale statistički značajne razlike u pojedinim posmatranim parametrima. Tako je, npr. grupa nepušača lečenih DDBA imala statistički značajno duže trajanje bolesti u odnosu na ostale modalitete lečenja (p=0,015). Obzirom da dužina trajanja astme može uticati na plućnu funkciju i težinu simptoma, ova razlika je mogla imati uticaja i na rezultate lečenja. Takođe, kao jedan od glavnih

uključujućih kriterijuma navedena je loša kontrola astme sa srednjim ACQ skorim većim od 1,5, ali nisu postavljene limitacije u gornjim vrednostima ovog skora, pa je grupa pušača imala inicijalno statistički „lošije lošu” kontrolu astme od grupe nepušača (1,95 vs 2,18; $p=0,017$). Potom, dodatak DDBA ili ALTR na ICS je podrazumevao uvođenje fiksne kombinacije ICS i DDBA odnosno dodatak ALTR na već postojeći ICS. Dakle, lečenje naših pacijenata je sprovedeno sa različitim ICS i DDBA uz primenu različitih inhalera, u grupi lečenoj DDBA je moglo doći do promene ICS nakon uvođenja fiksne kombinacije, dok se ICS nije menjao u grupi lečenoj dodatkom ALTR. Odabir inhalera i vrste leka je načinjen na osnovu želje pacijenta, predhodne dobre komplajanse sa lekom, lakoće korišćenja inhalera, cene terapije i sl. sa ciljem da se obezbedi što veća komplajansa. Premda nakon početka studije nije bilo promene u odabranim lekovima, ove razlike su mogle uticati na ishode lečenja. Četvrto, iako su pacijenti uključeni u ovo istraživanje bili mlađi i zadovoljili GINA kriterijume za dijagnozu astme, sa malim prosečnim brojem paklo-godina pušačkog staža u grupi pušača, moguće je da su neki od pacijenata imali i blagi oblik hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). Naime, verifikacija pacijenata sa sindrom preklapanja astme i HOBP i dalje predstavlja veliki izazov, jer ne postoje jasno definisani parametri za njihovo razlikovanje. I konačno, dizajnom studije nije bilo predviđeno praćenje pacijenata koji su napustili istraživanje, te njihovo isključivanje ili odustajanje nije uzeto u obzir prilikom procene efikasnosti terapije. U dodatne limitacije ove studije spada i odsustvo objektivnih markera kao što su: merenje nivoa kotinina za pušački status, merenje urinarne ekskrecije leukotrijena, određivanje adherence primenom inhalera sa brojačem itd., zbog čega su neki važni podaci zavisili od iskrenosti iskaza pacijenata.

Uprkos svim ovim limitacijama, naše istraživanje je pokazalo da lečenje pušača sa astmom može biti gotovo jednako uspešno kao i lečenje nepušača. Broj pušača koji je imao konstantno dobo kontrolisanu bolest tokom celog perioda lečenja nije se statistički razlikovao od broja nepušača (32% vs 48%). Uzimajući u obzir multivarijantnu analizu naše studije, pri jednako kontrolisanim uslovima dobra kontrola astme se može ostvariti 5,5 puta češće kod pacijenata sa srednjim ACQ manjim od 2,2, gotovo 2,5 puta češće kod pacijenata sa AQLQ većim od 4,2, FEV1 većim od 90% i 3,3 puta češće kod pacijenata sa BMI većim od 24. Ovaj poslednji parametar je posebno interesantan. Naime, poznat je uticaj gojaznost na plućnu funkciju i kontrolu bolesti, a danas se ističe i poseban fenotip teške astme kod gojaznih žena u menopauzi. Sa druge strane, manje je ispitivan efekat niskih vrednosti BMI u astmi. U longitudinalnoj studiji Marconija i saradnika, prisustvo

opstrukcije disajnih puteva uz odsustvo alergijske senzibilizacije i nizak BMI je bio udružen sa bržim gubitkom plućne funkcije. Autori su izračunali da smanjenje BMI za 1 kg/m² odgovara padu FEV1 za 5 ml godišnje ⁽²⁰⁶⁾. Objašnjenje za ovu korelaciju je nađeno u činjenici da je intrinzing astma gotovo uvek teža od ekstrizing astme, a niske vrednosti BMI mogu biti prediktor ranog ispoljavanja HOBP, neutrofilne inflamacije disajnih puteva ili izražene sistemske inflamacije.

Aktuelne smernice ne daju specifične preporuke za lečenje pušača sa astmom, a najnovija istraživanja sprovedena u Južnoj Koreji su pokazala da lekarska odluka o terapiji astme ne zavisi od pušačkog statusa pacijenta. Razloge treba tražiti u činjenici da još uvek nema sigurnih dokaza o većoj efikasnosti pojedinih lekova specifično kod pušača. Naša studija je pokazala da primena ALTR u kombinaciji sa ICS može imati značaja kod pušača sa astmom i biti jednako efikasna kao i primena fiksnih kombinacija (ICS i DDBA), kao i da se primenom kombinovane antiinflamatorne terapije mogu prevazići neki od najznačajnijih riziko-faktora loše kontrole astme. Za donošenje definitivnih zaključaka, neophodno je sprovesti dodatne komparativne studije.

7 ZAKLJUČCI

1. Nepušači su u oba terapijska modaliteta imali statistički značajno bolju kontrolu astme od pušača
2. Nepušači su u oba terapijska modaliteta brže i u većem procentu ostvarili dobru kontrolu bolesti, ali razlika nije dostigla statističku značajnost
3. Nepušači i pušači su ostvarili statistički značajno poboljšanje FEV1 u oba terapijska modaliteta
4. Dodatak dugodelujućih beta2 agonista inhalatornim kortikosteroidima je doveo do većeg porasta FEV1 u odnosu na dodatak antagonista leukotrijenskih receptora
5. Pušači su ostvarili statistički značajan porast FEV1 samo u grupi lečenoj antagonistima leukotrijenskih receptora, ali ne i u grupi lečenoj dugodelujućim beta2 agonistima
6. Značajna promena kvaliteta života je ostvarena i u grupi nepušača i u grupi pušača u oba modaliteta lečenja
7. Nepušači su u svim kontrolnim pregledima imali bolji kvalitet života od pušača, ali razlika nije bila statistički značajna
8. Nezavisni prediktori postizanja konstantno dobre kontrole astme tokom 24 nedelje lečenja su: BMI veći ili jednak od 24, nepušač, inicijalna vrednost FEV1 veća ili jednaka od 90%, inicijalna vrednost ACQ manja ili jednaka od 2,2 i inicijalna vrednost AQLQ veća ili jednaka od 4,2

8 SKRAĆENICE I PRILOZI

SZO - Svetska zdravstvena organizacija
GINA - Globalna inicijativa za lečenje i prevenciju astme
LTRA - eng. leukotriene receptor antagonist (antagonisti leukotrijenskih receptora)
ALTR - antagonist leukotrijenskih receptora
ICS - eng. inhaled corticosteroids (inhalatroni kortikosteroidi)
IKS - inhalatroni kortikosteroidi
LABA - eng. long-acting β 2 agonists (beta 2 agonisti dugog dejstva)
DDBA – beta 2 agonisti dugog dejstva
SABA - engl. short acting β 2 agonist (beta 2 agonisti kratkog dejstva)
DC - dendritska ćelija
MHC - glavni kompleks tkivne podudarnosti
TCR - T-ćelijski receptor
Fc ϵ RI - receptor visokog afiniteta za IgE
INF γ - interferon gama
TNF - faktor nekroze tumora
SCF - faktor stem ćelija
NK - engl. natural killer cell (uređenoubilačke ćelije)
TGF- β - transformišući faktor rasta β
PEF - engl. peak expiratory flow
FEV1 - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
BHR - bronhijalna hiperreaktivnost
GR - glukokortikoidni receptor
GRE - engl. glucocorticoide response elements
HAT - histon-acetiltransferazna aktivnost
CBP - CREB-vezujući protein
TNF – faktor nekroze tumora
HDAC – histon deacetilaza
NF κ B - nuklearni faktor κ B
AP-1 - aktivirajući protein-1
GM-CSF – granulocitno-makrofagni kolono stimulišući faktor
IL - interleukin
iNOS - induktibilna azot oksid sintetaza
PG - prostaglandini
ICAM - intracelularni adhezioni molekul
LT - leukotrijeni

Prilog br. 1.

1.	Koliko često ste se, u proseku, tokom protekle nedelje, noću budili zbog astme?	0	Nikad
		1	Gotovo nikad
		2	Par puta
		3	Nekoliko puta
		4	Prilično često
		5	Veoma često
		6	Spavanje nemoguće zbog astme
2.	Koliko su, u proseku, tokom protekle nedelje bili teški simptomi Vaše astme kad biste se ujutro budili?	0	Bez simptoma
		1	Veoma blagi simptomi
		2	Blagi simptomi
		3	Umereno teški simptomi
		4	Dosta teški simptomi
		5	Teški simptomi
		6	Veoma teški simptomi
3.	U kojoj meri je, u proseku, tokom protekle nedelje astma ograničavala Vaše aktivnosti?	0	Nimalo
		1	Jedva primetno
		2	Malo
		3	Umereno
		4	Upadljivo
		5	Veoma mnogo
		6	Potpuno
4.	Koliko često ste, u proseku, tokom protekle nedelje osetili nedostatak vazduha zbog astme?	0	Nijednom
		1	Veoma retko
		2	Retko
		3	Umereno često
		4	Prilično često
		5	Veći deo vremena
		6	Najveći deo vremena
5.	Koliko ste često, u proseku, tokom protekle nedelje osetili sviranje u grudima?	0	Nijednom
		1	Tek ponekad
		2	Ponekad
		3	Umereno često
		4	Prilično često
		5	Veći deo vremena
		6	Neprekidno
6.	Koliko ste udaha kratkodjelujućeg Bronhodilatatora (npr. Ventolina), prosečno koristili svakog dana tokom protekle nedelje?	0	Nijedan
		1	najčešće 1 – 2 udaha
		2	najčešće 3 – 4 udaha
		3	najčešće 5 – 8 udaha
		4	najčešće 9 – 12 udaha
		5	najčešće 13 – 16 udaha
		6	najčešće više od 16 udaha
Popunjava član kliničkog osoblja:			
7.	FEV₁ pre-bronhodilatatora:	0	> 95 % predviđene norme
	FEV₁ predviđene norme:	1	> 95 – 90 %
	FEV₁ % predviđene norme:	2	> 89 – 80 %
		3	> 79 – 70 %
	(Stvarne vrednosti upisati u prostor obeležen tačkicama, a skor FEV₁ % predviđene norme u upisati u sledeću kolonu)	4	> 69 – 60 %
		5	> 59 – 50 %
	6	< 50 % predviđene norme	

Prilog br. 2.

KRATKI UPITNIK ZA KVALITET ŽIVOTA U ASTMI

Molimo da odgovorite na sva pitanja tako što ćete zaokružiti broj koji najtačnije opisuje kako ste se zbog svoje astme osećali tokom protekle 2 nedelje.

UOPŠTE UZEVŠI, KOLIKO STE VREMENA TOKOM PROTEKLE 2 NEDELJE:

	Sve vreme	Najveći deo vremena	Dobar deo vremena	Deo vremena	Manji deo vremena	Jedva ponekad	Nikad
1. Osećali NEDOSTATAK VAZDUHA kao posledicu astme?	1	2	3	4	5	6	7
2. Osećali da Vam smeta ili ste morali da izbegavate PRAŠINU u svom okruženju?	1	2	3	4	5	6	7
3. Osećali se USKRAĆENIM zbog svoje astme?	1	2	3	4	5	6	7
4. Osećali da Vam smeta KAŠALJ?	1	2	3	4	5	6	7
5. PLAŠILI SE DA NE OSTANETE BEZ SVOJIH LEKOVA PROTIV ASTME?	1	2	3	4	5	6	7
6. Osećali TESKOBU ili PRITISAK U GRUDIMA?	1	2	3	4	5	6	7
7. Osećali da Vam smeta ili ste morali da izbegavate DUVANSKI DIM oko Vas?	1	2	3	4	5	6	7
8. TEŠKO uspevali da se NOĆU DOBRO NASPAVATE zbog svoje astme?	1	2	3	4	5	6	7
9. Bili ZABRINUTI ZATO ŠTO IMATE ASTMU?	1	2	3	4	5	6	7
10. Osećali SVIRANJE u grudima?	1	2	3	4	5	6	7
11. Osećali smetnje ili ste morali da izbegavate izlaske zbog VREMENSKIH PRILIKA ILI ZAGAĐENJA VAZDUHA?	1	2	3	4	5	6	7

KOLIKO VAS JE TOKOM PROTEKLE 2 NEDELJE ASTMA OGRANIČAVALA U OBAVLJANJU SLEDEĆIH AKTIVNOSTI?

	Potpuno ograničavala	Izuzetno ograničavala	Veoma ograničavala	Umereno ograničavala	Donekle ograničavala	Malo ograničavala	Nikad
12. NAPORNE AKTIVNOSTI (npr. brz hod, fizičke vežbe, trčanje uz stepenice, sportske aktivnosti)	1	2	3	4	5	6	7
13. UMERENE AKTIVNOSTI (npr. šetnja, kućni poslovi, rad u vrtu, kupovina, penjanje uz stepenice)	1	2	3	4	5	6	7
14. DRUŠTVENE AKTIVNOSTI (npr. razgovor, igra sa kućnim ljubimcima/decom, poseta prijateljima/rodbini)	1	2	3	4	5	6	7
15. AKTIVNOSTI NA RADNOM MESTU (zadaci koje morate da obavljate na poslu*)	1	2	3	4	5	6	7

* Ukoliko ste nezaposleni ili radite samostalno, ovo podrazumeva zadatke koje morate da obavljate gotovo svakodnevno.

OBLASTI UPITNIKA:

Simptomi: pitanja 1, 4, 6, 8, 10; **Ograničenje aktivnosti:** pitanja 12, 13, 14, 15;

Emocionalno funkcionisanje: pitanja 3, 5, 9; **Spoljašnji činioci:** pitanja 2, 7, 11

Prilog br 3.

r.b.	Ime i prezime	Pol	Starost (godina)	Visina (cm)	Težina (kg)	Zanimanje (od 1 -7)	Trajanje astme	Pušenje, paklo/godina	Astma u porodici (+/-)
1.									
2.									
3.									
4.									
5.									
6.									
7.									
8.									
9.									
10.									
11.									
12.									
13.									
14.									
15.									
16.									
17.									
18.									
19.									
20.									
22.									
23.									
24.									
25.									
26.									
27.									
28.									
29.									
30.									

Prilog br. 4.

r.b.	Alergijski ekvivalent (+ / -)				Simptomi astme (1=bez, 2=blago, 3=umereno, 4=teško/jako)				
	Rinitis	Urtikarija	Ekcem	Lekovi	Kašalj	Sviranje u grudima	Nedostatak vazduha	Teskoba u grudima	Ukupni skor (4-16)
1.									
2.									
3.									
4.									
5.									
6.									
7.									
8.									
9.									
10.									
11.									
12.									
13.									
14.									
15.									
16.									
17.									
18.									
19.									
20.									
22.									
23.									
24.									
25.									
26.									
27.									
28.									
29.									
30.									

Prilog br. 5.

r.b.	Disajni šum (+ / -)				Propratni šumovi					
	Normalan	Oslabljen	Nečujan	Bronhi- jalno	Nema	Visoko- tonski	Nisko- tonski	Poli- fono zv.	Pukoti	Produžen ekspirijum (1 =ne, 2=da)
1.										
2.										
3.										
4.										
5.										
6.										
7.										
8.										
9.										
10.										
11.										
12.										
13.										
14.										
15.										
16.										
17.										
18.										
19.										
20.										
22.										
23.										
24.										
25.										
26.										
27.										
28.										
29.										
30.										

Prilog br. 6

r.b.	FVC (L)	FVC %	Pre – BD FEV ₁ (L)	Pre – BD FEV ₁ %	Post-BD FEV ₁ (L)	Post-BD FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC	PEF (L/s)
1.								
2.								
3.								
4.								
5.								
6.								
7.								
8.								
9.								
10.								
11.								
12.								
13.								
14.								
15.								
16.								
17.								
18.								
19.								
20.								
22.								
23.								
24.								
25.								
26.								
27.								
28.								
29.								
30.								

Prilog br.7.

Kožno alergološko testiranje „Prick test“

Buđ

Kućna prašina

Dermatophagoides pteronissimus

Polen stabla

Polen trave

Polen korova

Dlaka psa

Dlaka mačke

Duvan

Rastvarač

Histamin

Zanimanje:

bez osnovne škole

osnovna škola

polukvalifikovani radnik i kvalifikovani radnik

srednja škola

visoko kvalifikovani radnik i viša škola

fakultet

specijalizacija, magisterijum, doktorat

9 LITERATURA

- 1 Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A, Lopez AD, Mathers CD, Murray CJ, et al. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 2003;362(9380):271–80.
- 2 Eriksen M, Mackay J, Ross H. The Tobacco Atlas by the World Lung Foundation & American Cancer Society. Available at: <http://www.tobaccoatlas.org>.
- 3 Bedirhan Ustun T, Chatterji S, Mechbal A, Murray C. WHS Collaborating Groups: The World Health Surveys. Health systems performance assessment: debates, methods and empiricism. In *Health systems performance assessment: debates, methods and empiricism*. Edited by: Murray C, Evans D. Geneva: World Health Organization 2003:797–808.
- 4 Blakey JD, Woolnough K, Fellows J, Walker S, Thomas M, et al. Assessing the risk of attack in the management of asthma: a review and proposal for revision of the current control-centred paradigm. *Prim Care Respir J* 2013;22(3):344–52.
- 5 Backman J, Blakey DJ, Woolnough K, Fellows K, Walker S, Thomas M, et al. Assessing the risk of attack in the management of asthma: a review and proposal for revision of the current control-centred paradigm. *World Allergy Organization Journal* 2014;7:1.
- 6 Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 836–44.
- 7 Stapleton M, Howard-Thompson A, George C, Hoover MR, Self HT. Smoking and Asthma. *J Am Board Fam Med* 2011;24:313–22.
- 8 Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja. Međunarodna Klasifikacija bolesti, izdanje X, Savremena administracija, Beograd, 1996.
- 9 Herland K, Akselsen JP, Skjønberg OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger “real life” population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med* 2005;99:11–9.
- 10 Costa DJ, Amouyal M, Lambert P, Ryan D, Schünemann HJ, Daures JP, et al. Languedoc-Roussillon Teaching General Practitioners Group. How representative are clinical study patients with allergic rhinitis in primary care? *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:920–6.

- 11 Spears M, Donnelly I, Jolly L, et al. Effect of low-dose theophylline plus beclomethasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J* 2009;33:1010–17.
- 12 Lazarus S, Chinchilli V, Rolland N, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonist in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:783–90.
- 13 Holgate ST. A Brief History of Asthma and Its Mechanisms to Modern Concepts of Disease Pathogenesis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2(3):165–71.
- 14 Osler W. Bronchial asthma. In: *Principles and Practice of Medicine*. New York: D. Appleton & Co., 1892.p.497–501.
- 15 Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2015. Available from www.ginasthma.com.
- 16 Pawankar R, Holgate TS, Canonica GW, Lockey FR, Blaiss SM. WAO White Book on Allergy 2013 Update. Copyright 2013 World Allergy http://www.worldallergy.org/definingthespecialty/white_book.php.
- 17 To T, Wang C, Guan J, McLimont S, Gershon AS. What is the lifetime risk of physician-diagnosed asthma in Ontario, Canada? *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:337–43.
- 18 Genuneit J, Jarvis D, Flohr C. The Asthma Epidemic – Global and Time Trends of Asthma in Adults. In: Akdis C, Agache, editors. *Global Atlas of Asthma*. Zurich: EAACI; 2013.p.10-13.
- 19 European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;(9):687–95.
- 20 Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;(67):91–8.
- 21 Braman SS: The global burden of asthma. *Chest*. 2006, 130 (1 Suppl): 4S-12S
- 22 To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon SA, Bateman DE, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204.

- 23 Accordini S, Corsico AG, Braggion M, Gerbase MW, Gislason D, Gulsvik A, et al. The cost of persistent asthma in europe: an international population-based study in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:93–101.
- 24 Burney P. Death and Disability due to Asthma. In: Akdis C, Agache, editors. *Global Atlas of Asthma*. Zurich: EAACI; 2013.p.14-17.
- 25 Abbas AK, Lichtman H. *Basic Immunology Updated Edition: Functions and Disorders of the Immune System*. 3th ed. Elsevier Health Sciences; 2010.
- 26 Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(3); 549–56.
- 27 Kast JI, Wanke K, Soyka MB, Wawrzyniak P, Akdis D, Kingo K, et al. The broad spectrum of interepithelial junctions in skin and lung. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:544–7.
- 28 Finn PW, Bigby TD. Innate Immunity and Asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6(3):260–5.
- 29 Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nature Medicine* 2012;(18):673–83.
- 30 Barlow JL, Peel S, Fox J, Panova V, Hardman CS, Camelo A, et al. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(4):933–41.
- 31 Neill RD, Wong HS, Bellosi A, Flynn JR, Daly M, Langford KA T, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010;464,1367–70.
- 32 Barlow JL, Bellosi A, Hardman CS, Drynan LF, Wong SH, Cruickshank JP, et al. Innate IL-13-producing nuocytes arise during allergic lung inflammation and contribute to airways hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(1):191–8.
- 33 Jovanović M, Kristiforović M. *Savremeni pristup urtikariji i angioedemu*. Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva, 2011.
- 34 Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(10):761–71.
- 35 Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;2:21.
- 36 Marone G, Triggiani M, Genovese A, De Paulis A. Role of human mast cells and basophils in bronchial asthma. *Adv Immunol* 2005;88:97–160.

- 37 Nembrini C, Marsland BJ, Kopf M. IL-17-producing T cells in lung immunity and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:986–94.
- 38 Van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1204–12.
- 39 Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nature Medicine* 2012;736–49.
- 40 Global Initiative for Asthma. Asthma Management and Prevention. NIH Publication number 95-3659A. Bethesda, National Institutes of Health. 1995.
- 41 Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1016–18.
- 42 Fuhlbrigge AL, Adams RJ, Guilbert TW, Grant E, Lozano P, Janson SL, et al. The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the national asthma education and prevention program guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1044–9.
- 43 Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey AH, Busse WW, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545–54.
- 44 Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16:802–7.
- 45 Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2006. Available from www.ginasthma.com
- 46 National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm
- 47 Juniper EF, O’Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902–7.
- 48 Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59–65.

- 49 Thomas M, Gruffydd-Jones K, Stonham C, Ward S, Macfarlane TV. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians "3 Questions". *Prim Care Respir J* 2009;18:83–8.
- 50 LeBlanc A, Robichaud P, Lacasse Y, Boulet LP. Quantification of asthma control: validation of the Asthma Control Scoring System. *Allergy* 2007;62:120–5.
- 51 Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med* 2011;365:119–26.
- 52 Osborne ML, Pedula KL, Ohollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;132:1151–61.
- 53 Tolomeo C, Savrin C, Heinzer M, Bazy-Asaad A. Predictors of asthma-related pediatric emergency department visits and hospitalizations. *J Asthma* 2009;46:829–34.
- 54 Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, Chung KF, Barnes PJ. Glucocorticoid receptor localization in normal human lung and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:771–82.
- 55 Adcock IM, Barnes JP. Molecular Mechanisms of Corticosteroid Resistance. *Chest* 2008;134:394–401.
- 56 Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3):S1-53.
- 57 Tliba O, Cidrowski JA, Amrani Y. CD38 expression is insensitive to steroid action in cells treated with tumor necrosis factor- α and interferon- γ by a mechanism involving the up-regulation of the glucocorticoid receptor β isoform. *Mol Pharmacol* 2006;69:588–96.
- 58 Vazquez-Tello A, Semlali A, Chakir J, et al. Induction of glucocorticoid receptor- β expression in epithelial cells of asthmatic airways by T-helper type 17 cytokines. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1312–22.
- 59 Barnes JP. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:636–45.
- 60 Adcock IM, Barnes JP. Molecular Mechanisms of Corticosteroid Resistance. *Chest* 2008;134:394–401.

- 61 Lowenberg M, Tuynman J, Bilderbeek J, Gaber T, Buttgerit F, van Deventer S, et al. Rapid immunosuppressive effects of glucocorticoids mediated through Lck and Fyn. *Blood* 2005;106:1703–10.
- 62 Lowenberg M, Verhaar AP, van den Brink GR, Hommes DW. Glucocorticoid signaling: A nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression. *Trends Mol Med* 2007;13:158–63.
- 63 Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics* 2001;107:381–90.
- 64 Kumar SD, Brieva JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:918–21.
- 65 Van Rensen EL, Straathof KC, Veselic-Charvat MA, et al. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999;54:403–8.
- 66 Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000;15:961–8.
- 67 Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999; 54: 825–57.
- 68 Chung KF, Bel EH, Wenzel SE. Difficult-to-Treat Severe Asthma. *ERS Monograph*, 2011.
- 69 Schwartz HJ, Lowell FC, Melby JC. Steroid resistance in bronchial asthma. *Ann Intern Med* 1968;69:493–9.
- 70 Woolcock AJ. Corticosteroid-resistant asthma. Definitions. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154: S45–S48.
- 71 Murahidy A, Ito M, Adcock IM, Barnes PJ, Ito K. Reduction in histone deacetylase expression and activity in smoking asthmatics: a mechanism of steroid resistance. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:A889.
- 72 Osoata G, Yamamura S, Ito M, Vuppusetty C, Adcock IM, Barnes PJ, et al. Nitration of distinct tyrosine residues causes inactivation of histone deacetylase 2. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;384:366–71.
- 73 Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:636–45.
- 74 Sakula A. A history of medicine. *J R Coll Phys* 1988;(22):36–44.

- 75 Bergeron C, Boulet LP. Structural changes in airway diseases: characteristics, mechanisms, consequences, and pharmacologic modulation. *Chest* 2006;12:1068–87.
- 76 Baroffio M, Barisione G, Crimi E, et al. Noninflammatory mechanisms of airway hyper-responsiveness in bronchial asthma: an overview. *Ther Adv Respir Dis* 2009;3:163–74.
- 77 Adkinson F, Bochner SB, Burks AW, Busse W, Holgate TS, Lemanske FR, O'Hehir ER. *Middleton's Allergy*. 7th ed. ISBN 978-0-323-04884-2.
- 78 Rhoden KJ, Meldrum LA, Barnes PJ. Inhibition of cholinergic neurotransmission in human airways by β_2 adrenoceptors. *J Appl Physiol* 1988;65:700–5.
- 79 Chowdhury BA, Seymour SM, Levenson MS. Assessing the Safety of Adding LABAs to Inhaled Corticosteroids for Treating Asthma. *N Engl J Med* 2011;364:2473–5.
- 80 Fanta C. Asthma. *N Engl J Med* 2009;(360):1002–14.
- 81 Johnson M. Molecular mechanisms of β_2 -adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:18–24.
- 82 Johnson M. Mechanisms of action of β_2 -adrenergic agonists. In: Busse WW, Holgate ST, editors. *Asthma and rhinitis 2*, Cambridge: Blackwell; 2000.p.154–7.
- 83 Rosenthal RR, Busse WW, Kemp JP, et al: Effect of long-term salmeterol therapy compared with as-needed albuterol use on airway hyperresponsiveness. *Chest* 1999;(116):595–602.
- 84 Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, et al. β -Adrenergic receptor polymorphism and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;(173):519–26.
- 85 Scott JP, Peters-Golden M. Antileukotriene Agents for the Treatment of Lung Disease. *AJRCCM* 2013;(188)5:538–44.
- 86 Okunishi K, Peters-Golden M. Leukotrienes and airway inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2011;1810:1096–02.
- 87 Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med* 2007;(357):1841–54.
- 88 Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Mechanisms of disease: leukotrienes. *N Engl J Med* 2007; 357(18):1798–854.
- 89 Okunishi K, Peters-Golden M. Leukotrienes and airway inflammation. *Biochemica et Biophysica Acta* 2011;1810(11):1096–102.

- 90 Austen KF, Maekawa A, Kanaoka Y, Boyce JA. The leukotriene E4 puzzle: finding the missing pieces and revealing the pathobiologic implications. *J Allergy Clin Immunol* 2009;(124):406–14.
- 91 Dirceu JR, Toro Adyléia ADC, Baracat Emilio CE. Antileukotrienes in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(5):S213–S221.
- 92 Theron AJ, Gravett CM, Steel HC, Tintinger GR, Feldman C, Anderson R. Leukotrienes C4 and D4 sensitize human neutrophils for hyperreactivity to chemoattractants. *Inflammation Research* 2009;58(5):263–8.
- 93 Serezani CH, Ballinger MN, Aronoff DM, Peters-Golden M. Cyclic AMP: master regulator of innate immune cell function. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2008;39(2):127–32.
- 94 The health consequences of smoking – 50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2014.
- 95 Brandt AM. *The Cigarette Century: The Rise, Fall, and Deadly Persistence of the Product That Defined America*. New York: Basic Books, 2007.
- 96 WHO. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks.
- 97 Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Tobacco Information and Prevention Source (TIPS). Tobacco Use in the United States, 2004.
- 98 WHO. WHO report on the global tobacco epidemic: 2011 World Health Organization, Geneva.
- 99 Giovino GA, Mirza SA, Samet JM, Gupta PC, Jarvis MJ, Bhala N, et al. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet* 2012; 380:668–79.
- 100 WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2013. http://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/en/.
- 101 Eriksen M, Mackay J, Ross H. *The Tobacco Atlas* by the World Lung Foundation & American Cancer Society. Available at: <http://www.tobaccoatlas.org>.

- 102 US Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General, 2010.
- 103 Benowitz NL, Herrera B, Jacob P. Mentholated Cigarette Smoking Inhibits Nicotine Metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310(3):1208–15.
- 104 National Institute on Drug Abuse. NIDA Research Report: Tobacco Addiction 2012. <http://www.drugabuse.gov/researchreports/nicotine/nicotine.html>. NIH Pub. No. 09–4342.
- 105 Belluzzi JD, Wang R, Leslie FM. Acetaldehyde enhances acquisition of nicotine self-administration in adolescent rats. *Neuropsychopharmacol* 2005;30:705–12
WHO.
- 106 US Department of Health and Human Service. Nicotine addiction. A report of the Surgeon General. Rockville, US Dept of Health and Human Services, 1998.
- 107 Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007;29:390–417.
- 108 Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG. and Schulenberg JE. Monitoring the Future National Results on Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings, 2011. NIH Pub. No. 11–6418. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse. 2011. www.monitoringthefuture.org.
- 109 Morissette SB, Tull MT, Gulliver SB, Kamholz BW. and Zimering RT. Anxiety, anxiety disorders, tobacco use, and nicotine: A critical review of interrelationships. *Psychol Bull* 2007;33(2):245–72.
- 110 Saccone SF, et al. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Hum Mol Genet* 2007;16(1):36–49.
- 111 WHO. WHO MPOWER. <http://ww.who.int/tobacco/mpower/en/>
- 112 Boulet LP, Lemièrre C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest* 2006;129:661–8.
- 113 Boulet LP, Dorval E, Labrecque M, Turgeon M, Montague T, Thivierge RL. Towards Excellence in Asthma Management: final report of an eight-year program

- aimed at reducing care gaps in asthma management in Quebec. *Can Respir J* 2008;15:302–10.
- 114 Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N, et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med* 2008;102:1681–93.
- 115 Cerveri I, Cazzoletti L, Corsico AG, Marcon A, Niniano R, et al. The impact of cigarette smoking on asthma: a population-based international cohort study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158(2):175–83.
- 116 Browatzki A, Ulrik CS, Lange P. Prevalence and severity of self-reported asthma in young adults, 1976–2004. *Eur Respir J* 2009;34:1046–51.
- 117 Backman H, Hedman L, Jansson SA, Lindberg A, Lundbäck B, Rönmark E. Prevalence trends in respiratory symptoms and asthma in relation to smoking - two cross-sectional studies ten years apart among adults in northern Sweden. *World Allergy Organization Journal* 2014;7:1.
- 118 Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Active cigarette smoking and asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1471–5.
- 119 Stapleton M, Howard-Thompson A, George C, Hoover RM, Self TH. Smoking and Asthma. *J Am Board Fam Med* 2011;24:313–22.
- 120 Reardon JZ. Environmental tobacco smoke: respiratory and other health effects. *Clin Chest Med* 2007;28:559–73.
- 121 Piipari R, Jaakkola JJK, Jaakkola N, et al. Smoking and asthma in adults. *Eur Respir J* 2004;24:734–9.
- 122 Gilliland FD, Islan T, Berthane K, et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1094–100.
- 123 Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999;14:32–38
- 124 ASCIA 2006. Skin prick test Manual, Revised March 2009.
- 125 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–338.
- 126 Reddel HK, Taylor R, Bateman E, Boulet LPH, Boushey H, Busse W, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59–99.

- 127 Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation. *Pharmacol* 2006;148:245–54.
- 128 Overcoming steroid insensitivity in smoking asthmatics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9:470–477.
- 129 O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma. *Chest* 2006;129:1478–85.
- 130 Lange P, Scharling H, Ulrik CS, Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax* 2006;61:100–4.
- 131 Barnes JP. Inhaled Cortikoseroids. *Pharmaceuticals* 2010;3(3):514–40.
- 132 Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:783–90.
- 133 Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, et al. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1519–29.
- 134 Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226–30.
- 135 Tomlinson JEM, McMahon AD, Chaudhuri R, et al. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;60:282–7.
- 136 Storms W. Update on montelukast and its role in the treatment of asthma, allergic rhinitis and exercise-induced bronchoconstriction. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2173–87.
- 137 Israel E, Chervinsky PS, Friedman B, Van Bavel J, Skalky CS, Ghannam AF, et al. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:847–54.
- 138 Kraft M, Cairns CB, Ellison MC, Pak J, Irvin C, Wenzel S. Improvements in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral montelukast. *Chest* 2006;130:1726–32.
- 139 Rodrigo GJ, Yanez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:779–86.

- 140 Covar RA, Szeffler SJ, Zeiger RS, et al. Factors associated with asthma exacerbations during a long-term clinical trial of controller medications in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(4):741–7.
- 141 Lu S, Liu N, Dass SB, Reiss TF. A randomized study comparing the effect of loratadine added to montelukast with montelukast, loratadine, and beclomethasone monotherapies in patients with chronic asthma. *J Asthma* 2009;46(5):465–9.
- 142 Markham A, Faulds D. Montelukast. *Drugs* 1998;56(2):251–6.
- 143 Baumgartner RA, Martinez G, Edelman JM, Rodriguez Gomez GG, Bernstein M, Bird S, et al. Distribution of therapeutic response in asthma control between oral montelukast and inhaled beclomethasone. *Eur Respir J* 2003;21:123–8.
- 144 McIvor RA, Kaplan A, Koch C. and Sampalis JS. Montelukast as an alternative to low-dose inhaled corticosteroids in to management of mild asthma (the SIMPLE trial): An open-label effectiveness trial. *Can Respir J* 2009;16(Suppl A):11A-21A.
- 145 Gaki E, Papatheodorou G, Ischaki E, Grammenou V, Papa I, Loukides S. Leukotriene E(4) in urine in patients with asthma and COPD-The effect of smoking habit. *Respir Med* 2007;101:826–32.
- 146 Clatworthy J, Price D, Ryan D, Haughney J, Hornea R. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Primary Care Respiratory Journal* 2009;18(4): 300–5.
- 147 Chalmers, GW, MacLeod, KJ, Thomson, L, et al Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001;120,1917–22.
- 148 Zahran SH, Bailey MC, Qin X, Moorman EJ. Assessing asthma control and associated risk factors among persons with current asthma – findings from the child and adult. *J Asthma* 2015;52(3):318-26.
- 149 Boulet L-P, Lemiere C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, et al. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest* 2006;129:661–8.
- 150 Al-Kalemji A, Petersen KD, Sørensen J, Sherson D, Thilsing T, Schlunssen V, et al. Factors influencing quality of life in asthmatics - a case-control study. *The Clinical Respiratory Journal* 2013;7(3)288–96.
- 151 Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002;19(1):182–91.

- 152 Sarir H, Mortaz E, Karimi K, Johnson M, Nijkamp FP, Folkerts G. Combination of fluticasone propionate and salmeterol potentiates the suppression of cigarette smoke-induced IL-8 production by macrophages. *Eur J Pharmacol* 2007;571(1):55–61.
- 153 Hasani A, Toms N, O'Connor J, Dilworth JP, Agnew JE. Effect of salmeterol xinafoate on lung mucociliary clearance in patients with asthma. *Respir Med* 2003;97(6):667–71.
- 154 Rider CF, King EM, Holden NS, Giembycz MA, Newton R. Inflammatory stimuli inhibit glucocorticoid-dependent transactivation in human pulmonary epithelial cells: rescue by long-acting beta2-adrenoceptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:860–9.
- 155 Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836–44.
- 156 Chroinin NM, Greenstone I, Lasserson JT, Ducharme MF. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD005307.
- 157 Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:204–11.
- 158 Barnes N, Thomas M, Price D, Tate H. The national montelukast survey. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:47–54.
- 159 Korn D, van den Brande P, Potvin E, Dramaix M, Herbots E, Peché R. Efficacy of add-on montelukast in patients with non-controlled asthma: A Belgian open-label study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:489–97.
- 160 Virchow JC, Metha A, Ljungblad L, Mitfessel H. The 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.
- 161 Virchow Jr JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578–85.
- 162 Price D, Popov TA, Bjermer L, Lu S, Petrovic R, Vandormael K, Mehta A, Strus JD, Polos PG, Philip G. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:763–71.

- 163 Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, et al. Combination therapy with a long-acting beta-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:228–34.
- 164 Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003137–CD003137.
- 165 Price D, Musgrave DS, Shepstone L, Hillyer VE, Sims JE, Gilbert FRT. et al. Leukotriene Antagonists as First-Line or Add-on Asthma-Controller Therapy. *N Engl J Med* 2011;364:1695–707.
- 166 Spector S. Noncompliance with asthma therapy e are there solutions? *J Asthma* 2000;37(5):381–88.
- 167 Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343(5):332–6.
- 168 Barber N, Parsons J, Clifford S, Darracott R, Horne R. Patients' problems with new medication for chronic conditions. *Qual Saf Health Care* 2004;13(3):172–5.
- 169 World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
- 170 Haughney J, Price D, Kaplan A, et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med* 2008;102:1681–93.
- 171 Rider CF, King EM, Holden NS, Giembycz MA, Newton R. Inflammatory stimuli inhibit glucocorticoid-dependent transactivation in human pulmonary epithelial cells: rescue by long-acting beta2-adrenoceptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:860–9.
- 172 Clearie KL, McKinlay L, Williamson PA, Lipworth BJ. Fluticasone/Salmeterol combination confers benefits in people with asthma who smoke. *Chest* 2012;141:330–8.
- 173 Brusselle G, Peché R, Van den Brande P, Verhulst A, Hollanders W, Bruhwyler J. Real-life effectiveness of extrafine beclometasone dipropionate/formoterol in adults with persistent asthma according to smoking status. *Respir Med* 2012;106:811–9.
- 174 Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB, et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. A multicenter, randomized, double-blnd trial. *Arch Int Med (Chic)* 1998;158: 1213–20.

- 175 Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: One year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327: 891–6.
- 176 Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836–44.
- 177 Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Kunselman SJ, Craig TJ, et al. Combination therapy with a long-acting beta-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:228–34.
- 178 Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: One year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2007;327:891–6.
- 179 Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2011;2(1):47–58.
- 180 Joos S, Miksch A, Szemcsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: A systematic review. *Thorax* 2008;63:453–62.
- 181 Marjolein Engelkes M, Janssens MH, de Jongste CH, CJM. Sturkenboom M, Verhamme K. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review *Eur Respir J* 2015;(45);2:396–407.
- 182 Delea TE, Stanford RH, Hagiwara M, et al. Association between adherence with fixed dose combination fluticasone propionate/salmeterol on asthma outcomes and costs. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3435–42.
- 183 Balkrishnan R, Christensen DB. Inhaled corticosteroid nonadherence and immediate avoidable medical events in older adults with chronic pulmonary ailments. *J Asthma* 2000;37:511–7.
- 184 Rabinovitch N, Reisdorph N, Silveira L, Gelfand EW. Urinary leukotriene E4 levels identify children with tobacco smoke exposure at risk for asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:323–7.

- 185 Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Haahtela T, Laitinen T. Long-term smoking increases the need for acute care among asthma patients: a case control study. *BMC Pulmonary Medicine* 2014;114:19.
- 186 van der Wiel E, ten Hacken HTN, Postma SD, van den Berge Maarten. Small-airway dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: A systemic review. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:646–57.
- 187 Kraft M, Cairns CB, Ellison MC, Pak J, Irvin C, Wenzel S. Improvements in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral montelukast. *Chest* 2006;130:1726–32.
- 188 Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, Kim HJ, Truong DA, Simmons MD, et al. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J* 2006;27:307–15.
- 189 Price D, Martin RJ, Barnes N, Dorinsky P, Israel E, Roche N, et al. Prescribing practices and asthma control with hydrofluoroalkane-beclomethasone and fluticasone: a real-world observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:511–8.
- 190 Muller V, Galffy G, Eszes N, Losonczy G, Bizzi A, Nicolini G, et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. *BMC Pulm Med* 2011;11:40.
- 191 Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A, Dymek L, Gonod FB, Bousquet J. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med* 2009;103:41–9.
- 192 Backman H, Hedman L, Jansson SA, Lindberg A, Lundbäck, Ronmark E. Prevalence trends in respiratory symptoms and asthma in relation to smoking - two cross-sectional studies ten years apart among adults in northern Sweden. *World Allergy Organ Journal* 2014;7(1):1.
- 193 Broekema M, ten Hacken NH, Volbeda F, Lodewijk ME, Hylkema MN, Postma DS, et al. Airway epithelial changes in smokers but not in ex-smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1170–8.
- 194 Maksimović N, Tomić-Spirić V, Janković V, Bogić M. Kvalitet života obolelih od alergijskog rinitisa i bronhijalne astme. *Vojnosanit Pregl* 2005;62(4):301–6.

- 195 Moy ML, Israel E, Weiss ST, Juniper EF, Dube L, Drazen JM. Clinical predictors of health-related quality of life depend on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:924–9.
- 196 Lígia Menezes do Amaral, Lucas Moratelli, Pamela Valente Palma, Isabel Cristina Gonçalves Leite. The quality of life of Brazilian adolescents with asthma: associated clinical and sociodemographic factors. *J Asthma* 2014;(51)6:660–6.
- 197 Heikkinen H, Jallinoja P, Saarni SI, Patja K. The impact of smoking on health-related and overall quality of life: a general population survey in Finland. *Nicotine Tob Res* 2008;10(7):1199–207.
- 198 Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L: Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev* 2012;21:66–74.
- 199 Tan NC, Ngoh SH, Teo SS, Swah TS, Chen Z, Tai BC. Impact of cigarette smoking on symptoms and quality of life of adults with asthma managed in public primary care clinics in Singapore: a questionnaire study. *Prim Care Respir J* 2012;(21):90–93.
- 200 Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822–33.
- 201 Lange P, Scharling H, Ulrik CS, Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax* 2006;61:100–4.
- 202 Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, ten Hacken NHT. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax* 2006;61:2:105–10.
- 203 Chaudhuri R, McSharry C, McCoard A, Livingston E, Hothersall E, Spears, M, et al. Role of symptoms and lung function in determining asthma control in smokers with asthma. *Allergy* 2008;63:132–5.
- 204 Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194–200.
- 205 Bryant-Stephens T. Asthma disparities in urban environments. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1199-208
- 206 Marcon A, Corsico A, Cazzoletti L, Bugiani M, Accordini S, Almar E, et al. Body mass index, weight gain, and other determinants of lung function decline in adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1069–74.