

## **Farmakoterapija bronhijalne astme i hronične opstruktivne bolesti pluća**

**Radica Stepanović-Petrović**

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

E-mail: racabbr@eunet.rs

---

### **Kratak sadržaj**

Astmi i hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (HOBP) zajednička su sledeća svojstva: inflamacija disajnih puteva, smanjenje maksimalnog ekspirijuma i epizode pogoršanja opstrukcije disajnih puteva. Za razliku od astme, međutim, HOBP nastaje u starijem životnom dobu, u inflamaciji dominiraju neutrofilni a ne eozinofili kao u astmi, slabo reaguje i na visoke doze inhalacionih kortikosteroida, vremenom dolazi do progresivnog gubitka funkcije pluća, posebno ukoliko pacijent nastavi da puši. Uprkos ovim razlikama, terapijski pristupi u HOBP i astmi su slični, mada su efekti terapije HOBP slabiji nego kod astme. Najefikasniji lekovi koji se koriste u obe bolesti su bronhodilatatori ( $\beta_2$ -agonisti, antiholinergici i teofilin) i antiinflamatorni lekovi (glukokortikoidi).

**Ključne reči:** astma, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), bronhodilatatori, antiinflamatori.

---

## Uvod

Bronhijalna astma i hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) su hronične bolesti, sa velikom učestalošću kod nas i u svetu. Mada se astma i HOBP karakterišu hroničnom inflamacijom disajnih puteva, postoji značajna razlika u mehanizmu inflamacije i odgovoru na terapiju između ovih oboljenja.

## Bronhijalna astma

Bronhijalna astma je jedna od najčešćih hroničnih bolesti od koje danas u svetu boluje oko 300 miliona ljudi. Prevalenca astme je rasla u razvijenim zemljama tokom poslednjih 30 godina, ali se poslednjih godina stabilizovala i iznosi oko 10-12% u odraslih i oko 15% u dece. U dečijem uzrastu bolest je češća kod dečaka nego kod devojčica (2:1), ali se u odrasloj dobi ta razlika gubi i bolest je češća u žena nego u muškaraca. Najnoviji podaci ukazuju da je na godišnjem nivou manji broj hospitalizacija, kao i smrti usled astmatičnih napada. Jedno od mogućih objašnjenja ovakvog trenda je uvođenje visoko efikasnih lekova i unapređenje njihovih farmaceutskih oblika u lečenju astme.

Astma je bolest koju karakteriše hronična inflamacija disajnih puteva udružena sa prekomernom reaktivnošću traheobronhijalnog stabla, koja ima za posledicu rekurentnu, reverzibilnu opstrukciju disajnih puteva u odgovoru na različite stimulse. Klinički, astmatični napad se manifestuje jako otežanim ekspirijumom, gušenjem, zviždanjem, kašljem i teskobom u grudima, najčešće noću ili rano ujutru. Simptomi nestaju spontano ili kao rezultat terapije i traju obično nekoliko minuta do nekoliko sati. Napad se završava produktivnim kašljem kojim se izbacuje beličast, gust, lepljiv sputum, koji predstavlja odlivke bronhija. Patogenetski, astma je hronična inflamatorna bolest disajnih puteva koja se karakteriše aktivacijom mastocita alergenima ili fizičkim stimulusima, zbog čega se iz mastocita oslobađaju medijatori anafilakse: histamin, triptaza, prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), leukotrijen C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) i faktor aktivacije trombocita (PAF). Ovi medijatori izazivaju bronhokonstrikciju. Osim toga, dolazi do sinteze i oslobađanja mnogih citokina, kao što su interleukini 4 i 5 (IL-4, IL-5), faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (GM-CSF), faktor nekroze tumora (TNF) i faktor rasta tkiva (TGF) iz aktiviranih T limfocita i mastocita. Ovi citokini privlače i aktiviraju pretežno eozinofile, a delom i neutrofile, koji onda sintetišu i oslobađaju medijatore (proteaze, glavni bazni protein i dr.) koji izazivaju bronhokonstrikciju, vazodilataciju, eksudaciju plazme i edem, hipersekreciju mukusa, i aktivaciju senzornih receptora vagusa. Hronična inflamacija (inhibiraju je kortikosteroidi) vodi ka strukturnim promenama uključujući subepitelnu fibrozu (zadebljanje bazalne membrane epitelnih ćelija), hipertrofiju i hiperplaziju bronhijalne glatke muskulature,

angiogenezu i hiperplaziju ćelija koje luče mukus. Kao krajnji rezultat ovih promena, dolazi do smanjenja forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>), hiperinflacije pluća i toraksa, povećanog rada i zamora disajne muskulature, poremećaja ventilaciono/perfuzionog odnosa i poremećaja u koncentraciji gasova u arterijskoj krvi.

Astma obično otpočinje u ranom detinjstvu, onda može nestati tokom adolescentnog perioda i ponekad se vraća u zreлом životnom dobu. Težina astme se obično vremenom ne menja, tako da blagi oblik astme retko progredira u težak, a pacijenti sa teškim oblikom astme obično taj oblik imaju i na početku bolesti. U nekim slučajevima, astma koja nastaje u kasnijem životnom dobu, može biti u vezi sa progresivnim gubitkom funkcije pluća, slično kao u HOBP.

Dijagnoza astme se postavlja na osnovu anamneze, fizičkog pregleda i testova za ispitivanje plućne funkcije. Od testova za ispitivanje plućne funkcije najčešće se koristi FEV<sub>1</sub>, jer je ovo najbolji test za određivanje stepena opstrukcije u disajnim putevima i prema njemu se određuje težina astme. U kućnim uslovima, za praćenje bolesti primenjuje se merenje maksimalnog protoka vazduha pri izdahu (PEF).

S obzirom da terapija astme ima stepenasti pristup, izvršena je klasifikacija astme po težini na 5 stepeni:

- I stepen: povremena (intermitentna) blaga astma
- II stepen: trajna (perzistentna) blaga astma
- III stepen: trajna (perzistentna) umerena astma
- IV stepen: trajna (perzistentna) teška astma
- V stepen: trajna (perzistentna) veoma teška astma.

## **Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)**

HOBP se karakteriše smanjenjem protoka vazduha kroz pluća, koje nije potpuno reverzibilno na dejstvo bronhodilatatora. Ovo oboljenje je progresivno, i nastaje kao abnormalni odgovor pluća na udahnete nokse. Bolest najčešće nastaje kao posledica dugotrajnog pušenja cigareta, ali oko 15% pacijenata su nepušači. Pod HOBP se podrazumevaju *hronični bronhitis*, *emfizem* i *oboljenje malih disajnih puteva*. Klinički, hronični bronhitis se karakteriše hroničnim produktivnim kašljem koji traje najmanje tri meseca tokom dve uzastopne godine, a da su drugi uzroci kašlja isključeni. U emfizemu dolazi do destrukcije i uvećanja alveola, i na taj način do gubitka normalne građe pluća. U oboljenju malih disajnih puteva dolazi do suženja sitnih bronhiola.

Astmi i HOBP zajednička su sledeća svojstva: inflamacija disajnih puteva, smanjenje maksimalnog ekspirijuma i epizode pogoršanja opstrukcije

disajnih puteva. Za razliku od astme, međutim, HOBP nastaje u starijem životnom dobu; u inflamaciji dominiraju neutrofilni, a ne eozinofili kao u astmi; slabo reaguje i na visoke doze inhalacionih kortikosteroida; vremenom dolazi do progresivnog gubitka funkcije pluća, posebno ukoliko pacijent nastavi da puši. Pa i pored ovih razlika, terapijski pristupi HOBP i astmi su slični, mada su efekti terapije HOBP slabiji nego kod astme.

## Lečenje astme i HOBP

U lečenju astme i HOBP najveći naglasak treba staviti na farmakološke mere, ali i na uklanjanje uzročnog činioca (ili više njih) iz sredine, odnosno navika pacijenta.

### A. Bronhodilatatori

U ove lekove se ubrajaju:

- $\beta_2$ -adrenergički agonisti (simpatomimetici),
- teofilin (metilksantin),
- antiholinergici (antagonisti muskarinskih receptora).

**$\beta_2$ -adrenergički agonisti** aktiviraju  $\beta_2$ -adrenergičke receptore, kojih ima u velikom broju u glatkoj muskulaturi bronhija. Aktivacijom  $\beta_2$ -adrenergičkih receptora aktivira se stimulatorni G-protein koji je povezan sa adenilnom ciklazom, koja cepa adenozin trifosfat (ATP) do cikličnog adenozin monofosfata (cAMP), a ovaj relaksira glatku muskulaturu.  $\beta_2$ -agonisti deluju kao *funkcionalni antagonisti* i inhibiraju bronhokonstrikciju nezavisno od kontraktinog agensa. Ovo je važna osobina  $\beta_2$ -agonista jer su mnogi medijatori uključeni u bronhokonstrikciju u astmi/HOBP. Dodatn efekat  $\beta_2$ -agonista koji nije povezan sa njihovom bronhodilatatornom aktivnošću, takođe može biti od kliničke koristi, a svodi se na njihov blagi antiinflamatorni efekat. Inflatatorne ćelije (mastociti, eozinofili, limfociti, makrofage) imaju mali broj  $\beta_2$ -receptora, čijom aktivacijom dolazi do njihove stabilizacije, ali se brzo javlja desenzitizacija (nishodna regulacija  $\beta_2$ -receptora), tako da  $\beta_2$ -agonisti mogu modifikovati samo *akutnu* inflamaciju, ali ne i *hroničnu* inflamaciju, koju značajno suprimiraju kortikosteroidi.

Klinička primena.  $\beta_2$ -agonisti se obično primenjuju inhalaciono da bi se smanjili njihovi neželjeni efekti. Kod kratkodelujućih  $\beta_2$ -agonista (KDBA) kao što su salbutamol (albuterol) (Spalmitil<sup>®</sup>, Aloprol<sup>®</sup>, Ventolin<sup>®</sup> i dr.), fenoterol, terbutalin i bambuterol, dejstvo otpočinje za kraće od 5 minuta, maksimalni efekat se razvija za 30-60 minuta, a dejstvo im traje 3-6 sati. Zbog brzog otpočinjanja dejstva koriste se za otklanjanje simptoma u astmi i HOBP. Česta primena KDBA znak je slabe kontrole astme. Takođe se ovi lekovi koriste za

prevenciju napada astme izazvane naporom. Dugodelujući  $\beta_2$ -agonisti (DDBA) kao što su salmeterol (Serevent<sup>®</sup>) i formoterol (Oxis Turbuhaler<sup>®</sup>) imaju dužinu dejstva preko 12 sati i daju se dva puta dnevno. Ovi  $\beta_2$ -agonisti su zamenili KDBA u hroničnoj primeni, ali DDBA ne bi trebalo da se primenjuju bez inhalacionih kortikosteroida, pošto ne mogu da kontrolišu hroničnu inflamaciju u astmi. Kada se primenjuju sa inhalacionim kortikosteroidima, smanjuju broj egzacerbacija i dozu kortikosteroida, zbog čega se široko koriste visoko efikasne fiksne kombinacije inhalacionih DDBA i kortikosteroida (salmeterol/flutikazon [Seretide Diskus<sup>®</sup>], formoterol/budesonid [Symbicort Turbuhaler<sup>®</sup>]). DDBA se primenjuju u HOBP u lečenju trajnih simptoma ili ukoliko pacijent ima dve ili više egzacerbacija godišnje.

Neželjeni efekti se relativno retko javljaju prilikom inhalacione primene  $\beta_2$ -agonista i posledica su  $\beta_2$ -stimulacije mimo disajnih puteva. Najčešći neželjeni efekti su tremor (posebno ruku) i palpitacije, koji se češće javljaju kod starijih pacijenata. Osim toga, mogu se javiti nervoza, glavobolja, grčevi u mišićima i dr. Blaga hipokalijemija se može dovesti u vezu sa povećanim preuzimanjem kalijuma od strane skeletnih mišića, ali ovo je od malog kliničkog značaja. Relativno brzo se javlja tolerancija na ove neželjene efekte  $\beta_2$ -stimulacije. Tolerancija na terapijske efekte je potencijalni problem bilo kog agoniste koji se primenjuje hronično. Međutim, i pored nishodne regulacije  $\beta_2$ -receptora, bronhodilatatorni odgovor se obično vremenom ne smanjuje zbog velike rezerve  $\beta_2$ -receptora u glatkoj muskulaturi disajnih puteva. Za razliku od glatke muskulature, inflamatorne ćelije brzo razvijaju toleranciju, ali se ova tolerancija može prevenirati istovremenom primenom inhalacionih kortikosteroida.

Bezbednost. Devedesetih godina prošlog veka je zapaženo da se češćom primenom KDBA (posebno fenoterola) povećava morbiditet i mortalitet pacijenata, ali je pažljivom analizom rezultata pokazano da povećanje primene KDBA jeste posledica slabo kontrolisane astme, što je samo po sebi faktor rizika za fatalni ishod. Ovo je odredilo primenu KDBA samo za simptomatsku kontrolu, a ako je potrebna njihova češća primena, kombinuju se sa inhalacionim kortikosteroidima.

Blago povećanje smrtnosti zapaženo je i prilikom primene DDBA, što je dovedeno u vezu sa izostankom istovremene primene inhalacionih kortikosteroida. Ovo ukazuje na to da uvek treba istovremeno primenjivati inhalacioni kortikosteroid i DDBA, što se danas lako postiže zahvaljujući fiksnim kombinacijama ovih lekova. Kombinacija ovih lekova opravdana je i zbog sinergizma između njih. Međutim, prilikom hronične (3-godišnje) primene DDBA u HOBP nije primećena povećana smrtnost za razliku od pacijenata sa astmom.

**Antiholinergici.** Antagonisti muskarinskih receptora (ipratropijum, tiotropijum) sprečavaju bronhokonstrikciju i sekreciju mukusa koje su izazvane aktivacijom vagusa. Ovi lekovi su manje efikasni od  $\beta_2$ -agonista u lečenju astme, jer antiholinergici inhibiraju samo holinergičku komponentu bronhokonstrikcije, dok  $\beta_2$ -agonisti preveniraju sve bronhokonstriktorne mehanizme. Zbog ovoga se antiholinergici koriste samo kao dodatni bronhodilatatori u pacijenata sa astmom koja nije dobro kontrolisana drugim antiastmoticima. Visoke doze kratkodelujućih antiholinergika (ipratropijum) se mogu dati putem nebulizatora u lečenju akutnih napada teške astme ali zbog sporijeg početka dejstva treba da se primenjuju samo posle  $\beta_2$ -agonista. U HOBP antiholinergici su efikasni i čak efikasniji od  $\beta_2$ -agonista. Njihova veća efikasnost u HOBP nego u astmi može se objasniti inhibicijom tonusa vagusa koji je značajno povećan u HOBP. Kratkodelujući antiholinergik, ipratropijum, se primenjuje za kontrolu intermitentnih simptoma, dok se dugodelujući tiotropijum (Spiriva<sup>®</sup>) koristi u lečenju trajnih simptoma HOBP. Fiksne kombinacije antiholinergika i  $\beta_2$ -agonista kao što su ipratropijum/fenoterol (Berodual<sup>®</sup>) i ipratropijum/salbutamol koriste se u simptomatskoj i profilaktičnoj terapiji HOBP, tim više što je pokazan aditivni efekat ovih lekova.

Neželjeni efekti antiholinergika koji se primenjuju inhalaciono su neznatni jer je resorpcija leka mala. Najčešći neželjeni efekat su suva usta, a u starijih pacijenata retencija urina i glaukom.

**Teofilin.** Još uvek se sa preciznošću ne zna tačan mehanizam dejstva teofilina u astmi i HOBP. Pretpostavlja se da su u osnovi terapijskog dejstva teofilina i ovim bolestima primarna dva sledeća mehanizma: neselektivna inhibicija fosfodiesteraza i antagonizam adenozijskih  $A_1$  i  $A_2$  receptora. Neselektivnom inhibicijom fosfodiesteraza (FDE3, FDE4, FDE5) povećava se koncentracija cAMP-a i cGMP-a intracelularno, što dovodi do bronhodilatacije i apoptoze T limfocita. Teofilin antagonizuje adenozijske  $A_1$  i  $A_2$  receptore i izaziva bronhodilataciju, smanjenje oslobađanje histamina iz mastocita i stimulaciju apoptoze neutrofila. Neki autori navode i treći pretpostavljeni (antiinflamatorni) mehanizam dejstva teofilina koji se svodi na aktivaciju nuklearnog enzima, histon deacetilaze-2, koji je važan za inhibiciju inflamatornih gena.

Klinička primena. Teofilin (Durofilin<sup>®</sup>) se koristi kao dodatni bronhodilatator (oralni sporooslobađajući oblici) u pacijenata sa ozbiljnom hroničnom astmom, u dozama kojima se postiže nivo leka u plazmi od 10-20 mg/l, mada se pri ovim koncentracijama već ispoljavaju neželjeni efekti. Aminofilin (kombinacija teofilina i etilendiamina) se koristi kao spora intravenska infuzija u pacijenata sa ozbiljnom egzacerbacijom astme koja je

refraktarna na primenu svih prethodno primenjenih lekova ( $\beta_2$ -agonista, glukokortikoida i antiholinergika). U HOBP teofilin se dodaje inhalacionim antiholinergicima i  $\beta_2$ -agonistima i može doprineti dodatnom poboljšanju u težim oblicima ove bolesti (i povećanjem kontraktilnosti dijafragme).

*Neželjeni efekti.* Teofilin ima malu terapijsku širinu, i da bi se pravilno dozirao mora se određivati koncentracija leka u plazmi. Najčešći neželjeni efekti su muka, povraćanje i glavobolja. Mogu se javiti i nemir, bol u stomaku sa gorušicom i palpitacije. Pri visokim koncentracijama u krvi mogu nastati srčane aritmije (usled inhibicije fosfodiesteraze i antagonizacije adenzinskih receptora) i epileptični napadi (usled antagonizacije centralnih adenzinskih receptora). Teofilin se metaboliše preko mikrozomalnih enzima jetre, tako da koncentraciju teofilina u krvi mogu povećati inhibitori ovih enzima kao što su eritromicin, flukonazol, ketokonazol, alopurinol i dr.

### **B. Glukokortikoidi**

Glukokortikoidi primenjeni inhalaciono (beklometazon [Becloforte<sup>®</sup>, Ecobec<sup>®</sup> i dr.], budesonid [Pulmicort<sup>®</sup> i dr.], flutikazon [Flixotide<sup>®</sup>], ciklesonid [Alvesco<sup>®</sup>]) najefikasnije kontrolišu astmu. Rana primena inhalacionih glukokortikoida u lečenju ove hronične bolesti bila je revolucionarni korak. U HOBP, međutim, glukokortikoidi su značajno manje efikasni i koriste se samo u pacijenata sa čestim egzacerbacijama.

Glukokortikoidi ne relaksiraju glatku muskulaturu bronhija direktno, ali smanjuju hiperreaktivnost bronhija i učestalost astmatičnih napada, ako se uzimaju redovno. Ovi lekovi su najefikasniji antiinflamatori, koji smanjuju aktivaciju i infiltraciju limfocita, eozinofila i mastocita u mukozu bronhija. Molekularni mehanizam ovog dejstva svodi se na inhibiciju transkripcije gena koji kodiraju inflamatorne proteine kao što su citokini, hemokini, adhezioni molekuli i inflamatorni enzimi. Na ovaj način glukokortikoidi deluju inhibitory i na vazodilataciju i vaskularnu permeabilnost. Takođe, smanjuju sekreciju mukusa u submukoznim žlezdama kako direktno, tako i indirektno putem inhibicije inflamatornih stimulusa sekrecije. Glukokortikoidi vrše i ushodnu regulaciju  $\beta_2$ -receptora.

*Inhalacioni glukokortikoidi* brzo poboljšavaju simptome astme, a maksimalni efekat se razvija tokom nekoliko nedelja ili meseci. Rana primena inhalacionih glukokortikoida sprečava ireverzibilne promene u hroničnoj astmi. Obustava primene inhalacionih kortikosterida dovodi do sporog pogoršanja astme, što znači da glukokortikoidi smanjuju inflamaciju i simptome astme, ali ne utiču na uzrok nastanka bolesti. Inhalacioni glukokortikoidi se daju kao terapija prvog reda u perzistentnoj astmi, ali ako se malim dozama ovih lekova

ne mogu kontrolisati simptomi, dodaju im se inhalacioni dugodelujući  $\beta_2$ -agonisti.

Kortikosteroidi u HOBP ne postižu objektivno kratkotrajno poboljšanje funkcije disanja, mada se može javiti subjektivno poboljšanje simptoma zahvaljujući euforičnom efektu ovih lekova. Ovi steroidi nemaju značajniji antiinflamatorni efekat u HOBP, što bi se moglo objasniti inhibicijom nuklearnog enzima histon deacetilaze-2, koji je važan za inhibiciju inflamatornih gena.

Neželjeni efekti. Kao neželjeni efekti inhalacione primene glukokortikoida mogu se javiti orofaringealna kandidijaza i promuklost (usled atrofije glasnih žica), dok su sistemska dejstva minimalna. Orofaringealna kandidijaza se može sprečiti primenom inhalacionog glukokortikoida pre obroka ili ispiranjem usta vodom posle primene. Kod dece se čak i pri primeni malih doza inhalacionih glukokortikoida može javiti zaostajanje u rastu, do koga dolazi pretežno u prvoj godini terapije, ali se kasnije postiže u velikom broju slučajeva normalan rast. Ne postoje uverljivi dokazi o osteoporozi prilikom dugotrajne primene inhalacionih glukokortikoida u odraslih.

Sistemske glukokortikoidi. Glukokortikoidi se primenjuju intravenski (metilprednizolon [Lemod Solu<sup>®</sup>], hidrokortizon [Hydrocortison<sup>®</sup>]) u napadu teške astme. Za lečenje akutne egzacerbacije astme koriste se i oralni kortikosteroidi: metilprednizolon (Lemod<sup>®</sup>, Nirypan<sup>®</sup>), prednizolon, prednizon (Pronison<sup>®</sup> i dr.), tokom 5-10 dana, nakon čega nije neophodno (mada se može primeniti) postepeno smanjivanje doze. Samo kod oko 1% pacijenata treba primenjivati oralne kortikosteroide kao terapiju održavanja, s tim što treba kod svakog pacijenta odrediti minimalnu dozu održavanja. Sistemske *neželjeni efekti* kortikosteroida mogu biti: gojaznost u predelu trupa, osteoporoza, dijabetes, hipertenzija, ulceracije u želucu, depresija/euforija, proksimalna miopatija, katarakta i dr. Ukoliko je klinička slika takva da zahteva hroničnu primenu oralnih kortikosteroida, onda se mora kontrolisati gustina kostiju, ali je proksimalna miopatija glavni problem ove terapije.

### **C. Antagonisti medijatora inflamacije**

**Inhibitori leukotrijena.** Cisteinil-leukotrijeni (cys-LT) izazivaju bronhokonstrikciju, vazopermeabilnost, edem sluzokože, mukoznu hipersekreciju i redukciju mukocilijarnog klirensa. Antileukotrijeni (kompetitivni antagonisti cys-LT<sub>1</sub>-receptora), kao što su montelukast (Monkasta<sup>®</sup>, Singulair<sup>®</sup>) i zafirlukast pokazuju efikasnost u umerenim i teškim oblicima bronhijalne astme. Prednost ovih lekova je oralni put primene. U pacijenata sa veoma teškom astmom koja se ne može kontrolisati visokim dozama inhalacionih glukokortikoida i DDBA, antileukotrijenima se ne može



postići dodatna korist. Antileukotrijeni su značajno manje efikasni kao antiinflamatori u poređenju sa glukokortikoidima, i ne pokazuju aditivni antiinflamatorni efekat kada se daju istovremeno sa inhalacionim kortikosteroidima. Oni su pre svega bronhodilatatori, ali su značajno manje efikasni kao bronhodilatatori od  $\beta_2$ -agonista. Teoretski, antileukotrijeni bi mogli biti posebno efikasni u astmatičara koji su oseljivi na aspirin kod kojih inhibicija sinteze prostaglandina stimuliše leukotrijenski put metabolizma arahidonske kiseline. Međutim, klinički ovi lekovi nisu efikasniji u aspirin senzitivnoj astmi u poređenju sa drugim oblicima astme. U HOBP nivo leukotrijena nije povećan, te se antagonisti cys-LT<sub>1</sub>-receptora ne koriste u lečenju ove bolesti.

**Anti IgE antitela.** Omalizumab (Xoliar<sup>®</sup>) je monoklonsko antitelo. Efikasan je u alergijskoj astmi jer inhibira vezivanje IgE za mastocite i na taj način sprečava njihovu aktivaciju alergenima. Ovaj lek takođe blokira vezivanje IgE za druge inflamatorne ćelije kao što su: T i B limfociti, makrofage i verovatno eozinofili i na taj način inhibira hroničnu inflamaciju. Zbog izuzetno visoke cene, omalizumab se koristi samo u pacijenata sa veoma ozbiljnom astmom koja je loše kontrolisana i pored upotrebe oralnih kortikosteroida i u pacijenata koji pored teškog oblika astme imaju i veoma težak oblik alergijskog rinitisa. Primenjuje se subkutano i dobro se podnosi (retko se može javiti anafilaktička reakcija).

### **Stepenast pristup lečenju hronične astme**

Za lečenje blagih, povremenih simptoma astme koriste se KDBA. Ukoliko se bronhodilatatori koriste više od tri puta nedeljno, to ukazuje na potrebu za hroničnom terapijom. Lekovi izbora za sve pacijente na hroničnoj terapiji su inhalacioni glukokortikoidi dva puta dnevno. Obično se kreće sa srednjom dozom (npr. 200  $\mu$ g dva puta dnevno beklometazona ili ekvivalentna doza nekog drugog inhalacionog glukokortikoida) a potom smanjivati dozu ako se postigne kontrola simptoma posle 3 meseca. Ako se ne postigne kontrola simptoma, trebalo bi dodati DDBA, najbolje kao fiksnu kombinaciju sa glukokortikoidima u inhalatoru. Dozu lekova bi trebalo podesiti prema učestalosti akutnih napada. U pacijenata sa teškom perzistentnom astmom mogu se dati male doze teofilina i/ili antileukotrijena, a kada postoji i ireverzibilno suženje disajnih puteva može se dodati tiotropijum. Ukoliko astma nije dobro kontrolisana uprkos maksimalnim preporučenim dozama inhalacionih lekova, važno je proveriti da li pacijent uzima redovno lekove i da li pravilno primenjuje tehniku inhalacije. Ako se ustanovi da pacijent primenjuje redovno i pravilno terapiju, a efekat izostaje, onda bi trebalo uvesti najmanje doze oralnih kortikosteroida, a po potrebi (teška alergijska astma) i omalizumab. Kada se

postigne dobra kontrola astme trebalo bi postepeno smanjivati doze lekova, kako bi se pronašla optimalna doza koja kontroliše simptome.

### **Stepenast pristup lečenju HOBP**

Svim pacijentima treba savetovati prestanak pušenja. Za lečenje povremenih simptoma HOBP koriste se inhalacioni KDBA ili kratkododelujući antiholinergik ipratropijum, ili kombinacija ovih lekova. Kod perzistentnih simptoma bolesti koriste se inhalacioni DDBA ili dugododelujući antiholinergici (tiotropijum). Kratkododeljuće antiholinergike obustaviti kada se uvode dugododeljući antiholinergici. Ukoliko se ovom terapijom ne mogu kontrolisati simptomi bolesti, kombinovati DDBA ili dugododeljuće antiholinergike sa inhalacionim kortikosteroidima. Dodatak teofilina (aminofilina) bi mogao imati koristan efekat (i preko povećanja kontraktilnosti dijafragme). U hroničnoj hipoksemiji ovoj terapiji treba dodati kiseonik. Ako nema kontraindikacija, treba vakcinisati pacijente od *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*. Mukolitici (acetilcistein, karbocistein) se daju pacijentima sa hroničnim produktivnim kašljem. Ako je sputum purulentan, daju se antibiotici (amoksicilin ili tetraciklin ili klaritromicin). U teškim slučajevima pacijenti se podvrgavaju operaciji/transplantaciji pluća.

### **Literatura**

1. Barnes PJ. Asthma. In: Fauci AS. ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw-Hill Companies, 2008: 1596-607.
2. Barnes PJ. Pulmonary Pharmacology. In: Brunton LL. ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. McGraw-Hill Medical, 2011: 1031-65.
3. British National Formulary (BNF), Number 59. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London; 2010.
4. Boushey HA. Drugs Used in Asthma. In: Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 11th ed. McGraw-Hill Medical, 2009: 339- 56.
5. Fanta CH. Asthma. N Engl J Med 2009; 360: 1002-14.
6. Ivanović Lj. ur., Registar lekova 2011. BB Soft, Beograd, 2011.
7. Martindale: The Complete Drug Reference, The Pharmaceutical Press, 2007, Electronic version.
8. Niewoehner DE. Clinical practice. Outpatient management of severe COPD. N Engl J Med 2010; 362: 1407-16.
9. Reilly Jr JJ, Silverman EK, Shapiro SD. Chronic Obstructive Pulmonary disease. In: Fauci AS. ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw-Hill Companies, 2008: 1635-43.

# **Pharmacotherapy of asthma and chronic obstructive pulmonary disease**

**Radica Stepanović-Petrović**

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of  
Pharmacology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

---

## **Summary**

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are both characterized by airway inflammation, reduction in maximal expiratory flow, and episodic exacerbations of airflow obstruction. Compared with asthma, COPD occurs in older patients, is associated with neutrophilic rather than eosinophilic inflammation, is poorly responsive even to high dose inhaled corticosteroid therapy, and is associated with progressive loss of pulmonary function over time, especially with continued cigarette smoking. Despite these findings, the approaches to treatment are similar for asthma and COPD, although the benefits expected are less for COPD than for asthma. The most useful drugs in asthma and COPD are bronchodilators ( $\beta$ 2-agonists, muscarinic antagonists and theophyllin) and antiinflammatory drugs (glucocorticoids).

**Key words:** asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD),  
bronchodilators, antiinflammatory drugs.

---