

# Liječenje astme

Ana Hećimović, Tatjana Peroš-Golubičić

Zavod za intersticijske bolesti pluća, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb

**SAŽETAK** Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva koju karakterizira reverzibilna bronhoopstrukcija. U liječenju se primjenjuju lijekovi koje se može ubrojiti u dvije osnovne skupine: lijekovi kojima se brzo ublažavaju simptomi bolesti (simptomatski lijekovi) i lijekovi za dugotrajnu kontrolu bolesti (tzv. „kontroleri“). Liječenje astme ovisi o stupnju kontrole bolesti i prikazano je u pet stupnjeva. Što je bolest bolje kontrolirana zahtijevat će liječenje nižim dozama lijekova i manjim brojem lijekova, a ako se radi o nekontroliranoj bolesti, potrebno je povisivati i dodavati terapiju dok se ne postigne kontrola bolesti. Cilj je liječenja astme smanjiti broj simptoma ili ih potpuno ukloniti, održati plućnu funkciju te smanjiti broj egzacerbacija bolesti uz minimalnu dozu lijeka.

**KLJUČNE RIJEČI** astma;  $\beta_2$ -agonisti; bronhoopstrukcija; inhalacijski kortikosteroidi; upala

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva. Bolest karakterizira reverzibilna opstrukcija dišnih puteva, bilo spontana ili uz lijekove. Čimbenici rizika za razvoj astme mogu se podijeliti u dvije skupine: genski čimbenici (atopija) i čimbenici iz okoline (alergeni, virusne infekcije, profesionalna izloženost, pušenje, zagađenost zraka), a klinički manifestna bolest najčešće nastaje interakcijom tih čimbenika.<sup>1</sup>

Klinička slika bolesti jesu ponavljajući napadaji kašlja, piskanja, zaduhe i pritiska u prsištu. Astmatični napadaji obično počinju naglo i češće se pojavljuju noću ili pred jutro.

S obzirom na izraženost simptoma, stupanj opstrukcije i varijabilnost plućne funkcije prema ranijim GINA (engl. *Global initiative for asthma*) smjernicama u bolesnika koji nisu liječeni inhalacijskim kortikosteroidima razlikuje se nekoliko stupnjeva bolesti: povremena, blaga trajna astma, srednje teška trajna astma i teška trajna astma.<sup>2</sup> Danas se stavlja naglasak na to da težina astme ovisi i o težini bolesti, ali i o odgovoru na terapiju. Glavni nedostatak ranije podjele težine bolesti bila

je mala mogućnost procjene koju će terapiju bolesnici zahtijevati i kakav će biti njihov dogovor na terapiju. Danas se zato pri odluci o liječenju naglasak stavlja na stupanj kontrole astme u novootkrivenih bolesnika te procjenu stupnja kontrole tijekom liječenja. Razlikuju se tri stupnja kontrole: kontrolirana astma, djelomično kontrolirana i nekontrolirana astma (tablica 1).<sup>3</sup>

## LIJEKOVI ZA LIJEČENJE ASTME

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju astme mogu se podijeliti u dvije velike skupine: lijekovi za dugotrajnu kontrolu bolesti („kontroleri“) i lijekovi kojima se brzo ublažava simptome bolesti (simptomatski lijekovi ili „reliveri“). U prvu skupinu lijekova ubrajaju se inhalacijski kortikosteroidi, antileukotrieni, dugodjelujući  $\beta_2$ -agonisti, teofilin, anti-IgE (omalizumab) te oralni kortikosteroidi. U skupinu simptomatskih lijekova ubrajaju se brzodjelujući  $\beta_2$ -agonisti, antikolinergici, teofilin te sistemski kortikosteroidi kao lijekovi važni u teškoj akutnoj egzacerbaciji astme.

**TABLICA 1.** Stupnjevi kontrole bolesti podijeljeni na kontroliranu, djelomično kontroliranu i nekontroliranu bolest ovisno o izraženim simptomima i plućnoj funkciji

Karakteristike	Kontrolirana (sve od navedenoga)	Djelomično kontrolirana (bilo što od navedenoga)	Nekontrolirana
Dnevni simptomi	bez simptoma (dva ili manje tjedno)	više od 2 × tjedno	tri ili više značajki djelomično kontrolirane astme
Ograničavanje aktivnosti	bez ograničenja	prisutno	
Noćni simptomi/buđenja	bez simptoma	prisutno	
Potreba za reliverom	bez potrebe (2 × ili manje tjedno)	više od 2 × tjedno	
Plućna funkcija (FEV <sub>1</sub> ili PEF)	normalna	<80% predviđene najviše vrijednosti	

## Lijekovi za dugotrajnu kontrolu bolesti

**1. Inhalacijski kortikosteroidi.** Inhalacijski kortikosteroidi registrirani u nas jesu: beklometazon-dipropionat, budezonid, ciklezonid, flutikazon-propionat (u tablici 2 prikazane su usporedne doze inhalacijskih kortikosteroida te njihove dnevne doze). To je skupina lijekova koja ima najučinkovitiji protuupalni učinak kod trajne astme u usporedbi s ostalim navedenim lijekovima iz ove skupine. U do sada objavljenim studijama dokazana je njihova učinkovitost u smanjenju simptoma bolesti, poboljšanju kvalitete života, poboljšanju plućne funkcije, smanjenju hiperreaktivnosti bronha, kontroli upale u dišnim putevima, smanjenu broja i težini egzacerbacija i smanjenju smrtnosti.<sup>4</sup> Najčešće nuspojave liječenja jesu orofaringealna kandidijaza, promuklost i kašalj uzrokovan iritacijom gornjih dišnih puteva. Navedene nuspojave mogu se izbjeći ispiranjem usta nakon primjene lijeka. Kod lijekova koji se aktiviraju u plućima (ciklezonid i beklometazon) smanjena je pojava opisanih nuspojava. Sistemske nuspojave ovise o dozi lijeka, sustavnoj bioraspoloživosti, aplikatoru za primjenu inhalacijskoga lijeka, metabolizmu prvoga prolaska kroz jetru i poluvijeku lijeka apsorbiranog u organizam.<sup>5</sup> Najčešće nuspojave, i to kod visokih doza inhalacijskih kortikosteroida jesu pojava hematoma, smanjena gustoća kostiju, katarakta i supresija nadbubrežne žlijezde.

**2. Antileukotrieni.** Kod nas je registriran montelukast. To je skupina lijekova koja svojim djelovanjem smanjuje simptome bolesti uključujući kašalj, poboljšava plućnu funkciju i smanjuje upalu u dišnim putevima. Mogu se primjenjivati kao alternativa u bolesnika s blagom trajnom astmom i u bolesnika s aspirinskom astmom, ali je važno napomenuti da je njihov učinak ako se primjenjuju kao jedini lijek manji od učinka niskih doza kortikosteroida i može doći do pogoršanja bolesti ako se inhalacijski kortikosteroid zamijeni antileukotrienom.<sup>6,7</sup>

**3. Dugodjelujući bronhodilatatori.** Dugodjelujući  $\beta_2$ -agonisti (LABA) (formoterol i salmeterol) su lijekovi koji imaju bronhodilatatorni učinak i nikad se ne primjenjuju kao monoterapija u liječenju astme. Oni nemaju učinka na upalu u dišnim putevima. Njihov je učinak najveći kad se primjenjuju u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidima i preporučuje se njihovo uvođenje u terapiju ako se ne uspije postići kontrola bolesti sa srednje visokim dozama kortikosteroida.<sup>8</sup> Učinak dugodjelujućih  $\beta_2$ -agonista je oko 12 sati, ali je važno spomenuti da formoterol ima brži početak djelovanja i može se primjenjivati i kao simptomatski lijek.<sup>9</sup> Najčešće nuspojave ove skupine lijekova jesu tahikardija, tremor i hipokalijemija.

**4. Teofilin.** Teofilin je bronhodilatator koji u niskoj dozi može imati i blago protuupalno djelovanje. Kao monoterapija ima mali učinak kao lijek u prvoj liniji liječenja astme te se preporučuje njegova primjena samo kao terapija dodavanja inhalacijskim kortikosteroidima. Nuspojave su puno izraženije kod viših doza (10 mg/kg na dan) i najčešće se pojavljuju gastrointestinalne tegobe (mučnina i povraćanje, kašaste stolice) srčane aritmije, epileptični napadaji pa čak i smrt.

**TABLICA 2.** Usporedne doze inhalacijskih kortikosteroida ( $\mu\text{g}/\text{dan}$ ) i vrijednosti koje označuju niske, srednje i visoke dnevne doze kortikosteroida

inhalacijski kortikosteroid	niska doza	srednja doza	visoka doza
beklometazon	200-500	500-1000	>1000
budezonid	200-600	600-1000	>1000
flutikazon	100-250	250-500	>500
ciklezonid	80-160	160-320	>320

**5. Anti-IgE (omalizumab).** Omalizumab je monoklonsko protutijelo na IgE. Indiciran je u bolesnika sa srednje teškom do teškom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili *in vitro* reaktivnost na cjelegodišnji inhalacijski alergen te visoke vrijednosti IgE-a, a bolest je loše kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidima.<sup>10</sup> Primjenjuje se subkutano svaka 2-4 tjedna.

**6. Oralni kortikosteroidi.** Dugotrajna uporaba oralnih kortikosteroida indicirana je u nekih teških nekontroliranih oblika bolesti, ali je njihovo uporaba ograničena znatnim nuspojavama. Ako je njihova primjena indicirana, potrebno je poduzeti sve mjere kojima će se smanjiti nuspojave liječenja.

### Simptomatski lijekovi

**1. Kratkodjelujući  $\beta_2$ -agonisti (SABA).** U Hrvatskoj je iz ove skupine lijekova registriran samo salbutamol. Djelovanje mu je oko četiri sata. To su lijekovi koji se primjenjuju za brzo olakšanje simptoma, odnosno bronhospazma kod egzacerbacije bolesti ili za prevenciju bronhospazma kod astme izazvane naporom. Primjenjuju se prema potrebi i što je moguće rjeđe. Nuspojave su im tremor i tahikardija.

**2. Antikolinergici.** Ipratropij je lijek iz te skupine koji se primjenjuje kao bronhodilatator, ali je manje učinkovit u bolesnika s astmom nego kratkodjelujući  $\beta_2$ -agonisti. Mogu se primijeniti kao zamjena u bolesnika s izraženim nuspojavama na  $\beta_2$ -agoniste.

### LIJEČENJE ASTME OVISNO O STUPNJU KONTROLE BOLESTI

Cilj liječenja astme jest postići i održati kontrolu bolesti sa što manje simptoma i egzacerbacija bolesti uz što niže doze lijekova. Ovisno o trenutnoj kontroli bolesti i terapiji koju bolesnik uzima određuju se daljnji terapijski postupci. To znači da ako bolest nije zadovoljavajuće kontrolirana uz primijenjenu terapiju, potrebno je dodavanje lijeka (*step up*) dok se ne postigne kontrola bolesti. U protivnome, ako je bolest dobro kontrolirana može se smanjiti broj lijekova ili doza lijeka do minimalne doze uz koju je bolest dobro kontrolirana. Kad se radi o djelomično kontroliranoj bolesti može se podići doza lijeka. Liječenje astme prema stupnju kontrole bolesti pretočeno je u pet stupnjeva (koraka) (tablica 3). Uz standardnu terapiju kontrole bolesti za svaki se korak

TABLICA 3. Prikaz preporučene terapije i terapijskih opcija prema stupnjevima				
Stupanj 1	Stupanj 2	Stupanj 3	Stupanj 4	Stupanj 5
SABA prema potrebi*	SABA prema potrebi			
	odabrati jedno od niže navedenoga	odabrati jedno od niže navedenoga	uz stupanj 3 odabrati 1 ili više lijekova	uz stupanj 4 dodati nešto od navedenoga
	niske doze IKS-a	niske doze IKS-a + LABA-e	srednje visoke do visoke doze LABA-e	oralni kortikosteroidi
	montelukast	• srednje visoke ili visoke doze IKS-a • niske doze IKS-a + montelukast	• montelukast • teofilin s produljenim djelovanjem	anti IgE
		niske doze IKS-a + teofilin s produljenim djelovanjem		

SABA = brzodjelujući  $\beta_2$ -agonisti; LABA = dugodjelujući  $\beta_2$ -agonisti; IKS = inhalacijski kortikosteroidi;

\*zasjenjena polja označuju preporučenu terapiju prvog izbora

može primijeniti i terapija brzodjelujućim  $\beta_2$ -agonistima (SABA) kao terapija brzog ublaživanja simptoma. Učestalost primjene SABA-e jedan je od pokazatelja kontrole bolesti i ako je ta potreba svakodnevna, govorimo o nekontroliranoj bolesti kod koje je potrebna korekcija terapije prema „step up“ principu.

**STUPANJ 1: samo jedan iz skupine simptomatskih lijekova.** Prvi stupanj u liječenju odnosi se na primjenu brzodjelujućih  $\beta_2$ -agonista prema potrebi. To se odnosi na bolesnike koji do sada nisu bili liječeni i imaju povremeno dnevne simptome koji se pojavljuju dva ili manje puta tjedno ili još rjeđe noću i traju svega nekoliko sati. Ako su simptomi češći i periodički se pogoršavaju, potrebno je prijeći na neki od sljedećih stupnjeva liječenja koje uključuje terapiju nekim od „kontrolera“. Kao alternativa brzodjelujućim  $\beta_2$ -agonistima mogu se primjenjivati i antikolinergici ili kratkodjelujući teofilinski pripravci.

**STUPANJ 2: simptomatski lijek uz jedan od lijekova iz skupine lijekova za kontrolu bolesti.** U ovom stupnju preporuka je liječenje niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz terapiju SABA-om prema potrebi. Kao alternativa inhalacijskim kortikosteroidima lijek izbora mogu biti i antileukotrieni, pogotovo u bolesnika koji imaju izražene nuspojave uz inhalacijske kortikosteroide ili koji ne mogu primati inhalacijsku terapiju.

**STUPANJ 3: jedan simptomatski lijek uz jedan ili dva lijeka iz skupine za dugotrajnu kontrolu.** U ovom stupnju liječenja niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida dodaju se dugodjelujući  $\beta_2$ -agonisti (LABA), odnosno primjenjuju se kombinacije lijekova u istom aplikatoru za primjenu inhalacijskih lijekova. Podizanje doze inhalacijskoga kortikosteroida, potrebno je ako bolest nije dobro kontrolirana nakon 3 do 4 mjeseca terapije. Ukoliko se koristimo inhalerom u kojem su kombinirani formoterol i budesonid, istim se možemo koristiti i za terapiju olakšavanja simptoma s obzirom na brzi početak djelovanja formoterola. Ovaj je pristup doveo do smanjenja egzacerbacija bolesti i poboljšanja kontrole bolesti uz relativno niske doze lijekova.<sup>11</sup>

Kao druga opcija liječenja u ovom se stupnju može povisiti doza inhalacijskoga kortikosteroida na srednje visoke doze ili se niskoj dozi inhalacijskoga kortikosteroida može dodati montelukast.

**STUPANJ 4: jedan simptomatski lijek uz dva lijeka ili više njih iz skupine lijekova za kontrolu bolesti.** Preporuka za liječenje u ovom stupnju jest kombinacija srednje visokih do visokih doza inhalacijskih kortikosteroida s LABA-om. Primjena visokih doza inhalacijskih kortikosteroida ne preporučuje se dulje od 3 do 6 mjeseci. Kao terapijska opcija mogu se primijeniti i antileukotrieni koji se dodaju srednje visokim do visokim dozama kortikosteroida ili pak možemo inhalacijskim kortikosteroidima s LABA-om dodati i teofilinski pripravak.

**STUPANJ 5: simptomatski lijek, lijekovi za kontrolu bolesti plus dopunski lijek iz skupine lijekova za kontrolu bolesti.** Najčešće se radi od dodavanju oralnih kortikosteroida već postojećim lijekovima iz skupine lijekova za kontrolu bolesti. Oralni kortikosteroidi udruženi su sa znatnim nuspojavama i treba ih primjenjivati samo u bolesnika u kojih je bolest nekontrolirana uza svu terapiju iz „stupnja 4“ i očituje se čestim egzacerbacijama i simptomima pri svakodnevnim aktivnostima. Druga terapijska opcija jest dodavanje anti IgE-protutijela.

Prva tri stupnja liječenja mogu se provoditi pod kontrolom liječnika obiteljske medicine, a ukoliko bolest uz treći stupanj liječenja nije adekvatno kontrolirana, preporučuje se uputiti bolesnike u specijalističke ustanove. Liječenje bolesnika koji do sada nisu primali nikakvu terapiju obično se započinje sa stupnjem 2, osim u bolesnika koji imaju nekontroliranu bolest, kad se preporučuje krenuti sa stupnjem 3. Po uvođenju terapije preporučuje se kontrola nakon tri mjeseca te potom daljnje praćenje svaka tri mjeseca. Ovakav način praćenja preporučuje se budući da puni učinak terapije možemo vidjeti tek nakon 3 do 4 mjeseca, a kod težih oblika bolesti potrebno je i dulje.

Nakon egzacerbacije bolesti preporučuje se inicijalno češće praćenje, prva se kontrola preporučuje nakon dva do četiri tjedna.

#### „STEP DOWN“ PRINCIP LIJEČENJA

Ako je bolest uz terapiju dobro kontrolirana, može se pristupiti „step down“ principu liječenja. To znači da se postupno smanjuje doza lijekova, obično inhalacijskih kortikosteroida, ili pak, prekida liječenje nekim od lijekova ako se radi o kombinaciji lijekova iz skupine lijekova za dugotrajno liječenje.

Neke od preporučenih shema liječenja jesu:

- ako bolesnik uzima srednje visoke do visoke doze kortikosteroida doza se može smanjiti za 50%,
- u bolesnika koji su na terapiji niskim dozama kortikosteroida terapija se može primijeniti jednom na dan,
- u slučaju kombiniranog liječenja inhalacijskim kortikosteroidom i LABA-om preporučuje se smanjiti dozu kortikosteroida za 50% uz nastavak liječenja LABA-om te se preporučuje daljnje spuštanje doze kortikosteroida dok se ne postignu niske doze kad se LABA može prekinuti; druga je opcija prekidanje terapije LABA-om u ranijem stupnju uz nastavak liječenja inhalacijskim kortikosteroidom u dozi koja je bila u kombinaciji s LABA-om,
- terapija lijekom iz skupine lijekova za kontrolu bolesti može se prekinuti ako je bolest dobro kontrolirana uz najniže doze lijeka tijekom godine dana.

#### „STEP UP“ PRINCIP LIJEČENJA

Ako bolesnik ima izražene simptome i zahtijeva više puta na dan primjenu SABA-e tijekom 1 ili 2 dana, potrebno je razmotriti podizanje terapije. To može značiti i udvostručavanje doze kortikosteroida ili pak dodavanje oralnih kortikosteroida. Liječenje višim dozama kortikosteroida preporučuje se tijekom 7 do 14 dana.

#### NEFARMAKOLOŠKE MJERE U LIJEČENJU ASTME

Uz medikamentnu terapiju dobroj kontroli astme mogu pridonijeti sljedeće mjere: ako je poznat alergen koji je uzrok bolesti potrebno ga je izbjegavati u što većoj mjeri. To se može postići prozračivanjem i redovitim čišćenjem prostorija, redovitom zamjenom posteljine koju je potrebno prati na visokim temperaturama, boravak u zatvorenom prostoru ako se radi o alergenu iz prirode u doba kad je poznato da je njegova koncentracija u zraku visoka. Prestanak pušenja i izbjegavanje zadimljenih prostorija.

#### LIJEČENJE EGZACERBACIJA ASTME

Egzacerbaciju astme karakterizira progresija zaduhe, kašlja, piskanja i pritiska u prsištu. Primarna terapija u egzacerbaciji astme su brzodjelujući  $\beta_2$ -agonisti, potom

sustavni kortikosteroidi i oksigenoterapija. Cilj je liječenja smanjiti bronhopstrukciju i osigurati adekvatnu oksigenaciju. Blaži oblici egzacerbacije (pad PEF-a za manje od 20%, noćna buđenja, učestalija primjena SABA-e) mogu biti zbrinuti i od strane nadležnoga liječnika obiteljske medicine. Bolesnici s težom kliničkom slikom koja uključuje: dispneju pri govoru koji je isprekidan, agitiranost, korištenje pomoćne dišne muskulature, tahipneju, tahikardiju, pojavu paradoksnoga pulsa i hipoksiju, zahtijevat će nakon inicijalno primijenjene terapije zbrinjavanje i nadzor u bolničkim hitnim službama. U bolesnika s akutnom egzacerbacijom blažega do umjerenog stupnja primjenjuju se SABA i to 2 do 4 potiska svakih 20 minuta tijekom prvoga sata. Kod blažih egzacerbacija poboljšanje će obično nastupiti nakon 2 do 4 potiska SABA-e svaka 3 do 4 sata, dok će kod srednje teških egzacerbacija biti potrebno i 6 do 10 potisaka svakih 1 do 2 sata. Ukoliko dođe do postupnoga oporavaka (PEF >80% predviđene najbolje vrijednosti u bolesnika) nakon primijenjene terapije SABA-om dodatno liječenje nije potrebno, a ako su tegobe i dalje prisutne dodaju se u terapiju sustavni kortikosteroidi u dozi 0,5 do 1 mg/kg prednizolona.

#### LIJEČENJE ASTME U TRUDNOĆI

Za vrijeme trudnoće procjenjuje se da u jedne trećine bolesnica dolazi do pogoršanja bolesti, u jedne trećine smanje se simptomi, a u preostale trećine ne mijenja se težina bolesti. I u trudnoći je važna dobra kontrola bolesti, tako da je potrebno nastaviti redovito uzimati terapiju jer se time izbjegava pogoršanje bolesti, što može dovesti do hipoksije fetusa. Prema do sada dostupnim podacima lijekovi koji se primjenjuju u liječenju astme (inhalacijski kortikosteroidi,  $\beta_2$ -agonisti, teofilin, montelukast) nisu bili povezani s većom učestalošću malformacija fetusa.<sup>12,13</sup> Za inhalacijske kortikosteroide dokazano je da smanjuju učestalost egzacerbacija astme u trudnoći. Ako dođe do akutne egzacerbacije bolesti ista treba biti agresivno tretirana da bi se izbjegla hipoksija fetusa. U terapiji egzacerbacije astme koristimo se također, brzodjelujućim  $\beta_2$ -agonistima, kisikom te ako je potrebno i sustavnim kortikosteroidima.

#### ZAKLJUČAK

Cilj liječenja astme jest bolest bez simptoma i egzacerbacija uz minimalne doze lijekova. Kako bi se postigli glavni ciljevi liječenja astme, odnosno što bolja ili potpuna kontrola bolesti, potrebna je dobra suradnja bolesnika i liječnika. U bolesnika su potrebne redovite kontrole i praćenje dok se ne optimizira terapija kojom je postignuta kontrola bolesti. Potrebno je potaknuti bolesnike na samokontrolu simptoma bolesti i PEF-a, prema čemu će se onda određivati i daljnja terapija. Također je važno upoznati bolesnika s potrebom redovitog uzimanja terapije te praćenja potrebe za brzodjelujućim  $\beta_2$ -agonistima. Preporučuje se kontrola bolesnika svaka 3 mjeseca dok se ne postigne kontrola bolesti, a ne samo kad bolesnik ima tegobe.

## Asthma treatment

**SUMMARY** Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways that is characterized by reversible bronchoobstruction. Drugs for the treatment of asthma may be divided in two basic groups: drugs that quickly relieve symptoms (relievers) and drugs for long-term disease control (controllers). Asthma treatment depends on the degree of disease control and is shown through the five stages. Diseases that are controlled better will require treatment with lower doses of drugs and less drugs (stepping down treatment). In the case of an uncontrolled disease, treatment should be stepped up until the control of the disease has been achieved. The goal of asthma treatment is to reduce symptoms or remove them completely, maintain pulmonary function and reduce exacerbations with minimal drug doses.

**KEY WORDS** asthma;  $\beta_2$ -agonists; bronchoobstruction; inflammation; inhaled glucocorticosteroids

### LITERATURA

1. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med*. 2001;344(5):350-62.
2. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, 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(1):59-99.
3. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
4. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):798-803.
5. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159(9):941-55.
6. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD002314.
7. Yang D, Luo H, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Comparison of inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists in adolescents and adults with mild to moderate asthma: a meta-analysis. *Clin Respir J*. 2013;7(1):74-90.
8. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonists in achieving asthma control. *Chest*. 2008;134(6):1192-9.
9. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):129-36.
10. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, et al.; Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):632-8.
11. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest*. 2006;129(2):246-56.
12. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(2): 137-43.
13. Gregersen TL, Ulrik CS. Safety of bronchodilators and corticosteroids for asthma during pregnancy: what we know and what we need to do better. *J Asthma Allergy*. 2013;6:117-25.

### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Ana Hećimović, dr. med.  
Zavod za intersticijske bolesti pluća, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb  
Jordanovac 104, 10000 Zagreb  
E-mail: anahecimovic1978@gmail.com; Telefon: +385 1 2385 338