

Uloga antikolinergika u liječenju astme

The Role of Anticholinergics in Asthma Treatment

Đivo Ljubičić, Zinka Matković, Nevenka Piskač-Živković, Neven Tudorić

Zavod za pulmologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinička bolnica Dubrava

10000 Zagreb, Avenija Gojka Šuška 6

Sažetak Iako su antikolinergici prihvaćeni kao prva linija bronhodilatacijskog liječenja KOPB-a, mnogi ih liječnici tradicionalno propisuju i u astmatičara. Učinkovitost ipratropija u akutnoj i stabilnoj astmi etablirana je još prije dvadesetak godina, a nekoliko recentnih ispitivanja ističe terapijski potencijal tiotropija u liječenju ove bolesti. Antikolinergici su tradicionalno klasificirani kao bronhodilatatori. Na temelju istraživanja "neživčanoga" kolinergičkog sustava dišnih putova očito je da barem neki od njih (tiotropij) uz poznati mehanički, bronhorelaksacijski učinak manifestiraju i nemehaničke, protuupalne i protuproliferativne, učinke. Ovi rezultati promiču tiotropij od pukog bronhodilatatora u preparat s potencijalnim protuupalnim djelovanjem koji bi mogao modificirati tijek astme i/ili KOPB-a. Za potvrdu ovog koncepta potrebni su dodatni klinički pokusi planirani na način da se izravno dokažu navedene postavke.

Ključne riječi: astma, antikolinergici, ipratropij

Summary Although anticholinergics have been accepted as first-line bronchodilators in COPD, many physicians also prescribe them to asthmatics. The efficacy of ipratropium in acute and stable asthma was established about twenty years ago, and some recent studies emphasize the therapeutic potential of tiotropium in asthma treatment. Traditionally, anticholinergics have been classified as bronchodilators. On the basis of the research of non-neuronal cholinergic respiratory system, it is obvious that at least some of them (tiotropium) exhibit non-mechanical, anti-inflammatory, and antiproliferative effects in addition to their known mechanical and bronchorelaxing effects. These results promote tiotropium from its position of a mere bronchodilator to that of a potential anti-inflammatory agent that could modify asthma and/or COPD course. Additional clinical trials should be conducted to confirm these hypotheses.

Key words: asthma, anticholinergics, ipratropium

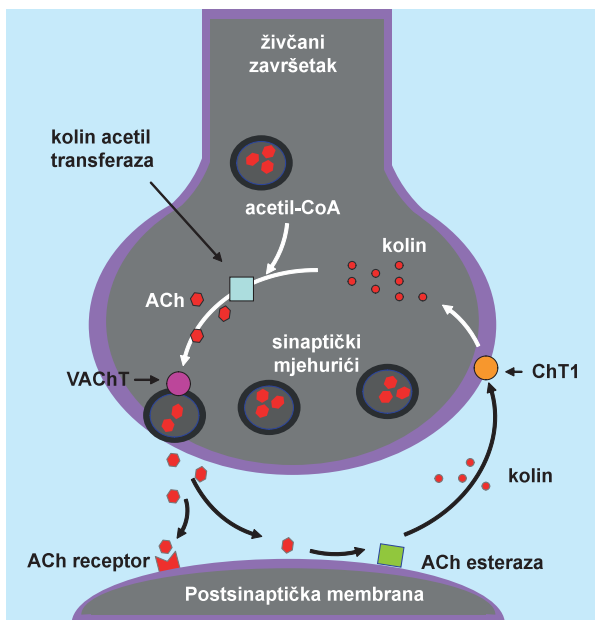
Atropin i skopolamin prirodni su antikolinergici koji se stoljećima rabe u tradicionalnoj medicini. Ovi se alkaloidi mogu ekstrahirati iz velebilja (*Atropa belladonna*), bunike (*Hyoscyamus niger*), bijelog buna (*Scopolia carniolica*) i dature (*Datura stramonium*). Vjeruje se da je upravo ekstrakt dature, identificiran 1833. godine kao atropin, bio prvi farmakološki pripravak za liječenje astme u zapadnoj medicini (1). Atropin je dobio ime prema latinskom nazivu velebilja (*Atropa belladonna*) nazvanom po Atropi, jednoj od grčkih božica ljudske sudbine (Klota, Laheza i Atropa). Prema mitologiji Klota započinje presti životnu nit, Laheza nastavlja, a Atropa ju bezosjećajno, bezdušno i nemilosrdno presijeca.

Ubrzo nakon otkrića pripravci atropina postali su dostupni u inhalacijskom i peroralnom obliku te su desetljećima bili jedini lijekovi s dokazanim bronhodilatacijskim učinkom. Situacija se promijenila u dvadesetim godinama prošlog stoljeća kada se uporaba atropina značajno smanjila poglavito zbog otkrića efedrina i adrenalina, kasnije i metilksantina (1). Tomu je pridonijela i činjenica da je uporabu atropina pratio velik broj sustavnih nuspojava. Otkrićem

sintetičkih kvaternarnih amonijevih soli atropina situacija se još jednom promijenila. Ovi potpuno ionizirani spojevi primijenjeni inhalacijskim putem vrlo se slabo resorbiraju, niske su lipofilnosti te im je sigurnosni profil neusporedivo povoljniji u odnosu prema atropinu. Godine 1987. na tržištu se pojavio ipratropij bromid, kasnije oksitropij i tiotropij bromidi.

Iako su s vremenom antikolinergici postali prva linija bronhodilatacijskog liječenja kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB-a), mnogi ih liječnici tradicionalno propisuju i u astmatičara (2, 3). Učinkovitost ipratropija u akutnoj astmi etablirana je još prije dvadesetak godina (3), a koncem prošlog stoljeća 8% odraslih bolesnika s astmom u SAD-u i 20% bolesnika s teškom astmom u V. Britaniji liječeno je antikolinergicima (4, 5). Nekoliko recentnih ispitivanja učinaka antikolinergika dugog djelovanja (LAMA, engl.: *long acting muscarinic antagonists*) u astmi podupire ovakav stav da danas svjedočimo velikom interesu za pozicioniranje ovih preparata u liječenju ove bolesti (6-8). U nastavku ovog teksta govori se o kolinergičkoj inervaciji dišnih putova, mehanizmima djelovanja antikolinergika, njihovoj

mogućoj ulozi u liječenju astme te se detaljno raspravlja o novijim ispitivanjima koja ističu terapijski potencijal tiotropija u ovoj indikaciji. Na kraju su navedeni osnovni podaci o tzv. "neživčanjoj" kolinergičkoj regulaciji dišnih putova te mogući učinci tiotropija na neke segmente ovog sustava.

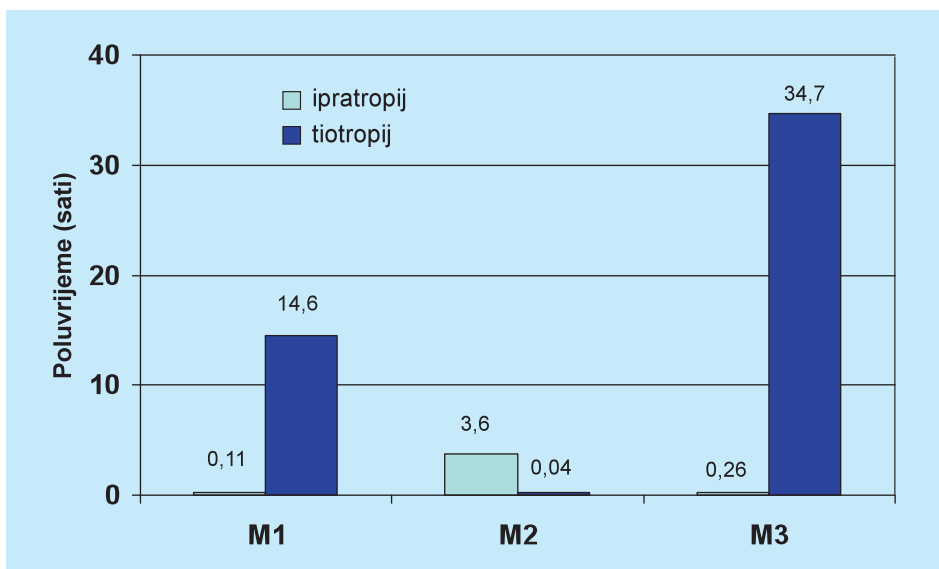


Slika 1. Shema kolinergičke regulacije dišnih putova. Acetilholin (ACh) sintetizira se u citoplazmi završetaka kolinergičkog živca iz acetilkoenzima A (acetil-CoA) i kolina s pomoću enzima kolinacetiltransferaze (ChAT). Sintetizirani ACh transportira se u sinaptičke mjehuriće. Akcijski potencijal uzrokuje egzocitozu ACh iz mjehurića, što omogućuje vezanje ACh na specifične muskarinske receptore. Višak ACh razgrađuje esteraza acetilkolina (ACh-esteraza) u neaktivni kolin koji se transportira natrag u živac. Narančasti kružić označava transporter kolina visokog afiniteta (ChT1), a ljubičasti vezikularni transporter ACh (VACbT) (prema ref. 2 i 21).

Parasimpatička regulacija dišnih putova

Acetilholin (ACh) primarni je parasimpatički neurotransmitter u dišnim putovima. Sintetizira se u citoplazmi završetaka kolinergičkog živca iz acetilkoenzima A (acetyl-coA) i kolina s pomoću enzima acetiltransferaze kolina (ChAT). Sintetizirani ACh transportira se u sinaptičke mjehuriće koji sadržavaju 1.000 do 50.000 molekula ACh. Akcijski potencijal uzrokuje egzocitozu ACh iz mjehurića, što omogućuje vezanje ACh na specifične receptore. Višak ACh razgrađuje esteraza acetilkolina u neaktivni kolin (slika 1). Poznate su dvije vrste kolinergičkih receptora, nikotinski i muskarinski. Učinci suvremenih antikolinergika temelje se na blokadi muskarinskih receptora. U dišnom sustavu čovjeka postoje tri podtipa muskarinskih receptora: M1-M3. M1 i M3 su stimulacijski, a M2 je inhibicijski receptor. M1-receptori nalaze se pretežno na peribronhalnim ganglijskim stanicama i sluznim žlijezdama te upravljaju neurotransmisijom. M2-receptori smješteni su na postganglijskim stanicama, a njihova aktivacija koči sintezu ACh i štiti od pretjerane bronhokonstrikcije. M3-receptori nalaze se na stanicama glatkih mišića dišnih putova.

Primjena antikolinergika u astmi i KOPB-u temelji se na činjenici da je parasimpatička aktivnost u ovim bolestima povišena. U astmi je to barem dijelom posljedica eozinofilne upale. Dokazano je da eozinofilni produkti mogu uzrokovati disfunkciju inhibitorynog M2-receptora i uzrokovati nastanak hiperreaktivnosti bronha (9). Povišena parasimpatička aktivnost manifestira se naglašenim tonusom glatkih mišića bronha i pojačanom sekrecijom sluzi. Očito je da je stimulacija M1 i M3-receptora odgovorna za prenaplašen bronhomotorni tonus zbog čega učinkovitost i postojanost djelovanja antikolinergika ovise o razini inhibicije upravo ovih receptora. Učinci će biti izraženiji ako antikolinergik ima slab afinitet i brzu disocijaciju od M2-receptora. Za razliku od ipratropija, tiotropij manifestira M1 i M3-selektivnost (slika 2).



Slika 2. Poluvrijeme kompleksa muskarinskih receptora (M1-M3) i antikolinergika ipratropija i tiotropija. Tiotropij manifestira selektivni antagonizam na M1 i M3-receptorima (visok afinitet za M1 i M3 i brza disocijacija od M2-receptora). Dugo poluvrijeme kompleksa receptora i tiotropija omogućuje jednokratnu dnevnu uporabu ovog preparata (prema podacima iz ref. 2).

Primjena antikolinergika u astmi

Prema suvremenim smjernicama inhalacijski kortikosteroidi (ICS) najučinkovitija su temeljna terapija astme (10, 11). U bolesnika u kojih kontrola nije postignuta ICS-om smjernice predviđaju povišenje doze ICS-a, dodatak simpatomimetika dugog djelovanja (LABA) ili antileukotrijena (LTRA). Kombinacija ICS-a i LABE u brojnim se ispitivanjima pokazala kao bolja te ju i smjernice GINA preporučuju kao prvi terapijski odabir (10, 12, 13). Ipak, s obzirom na stalno propitivanje sigurnosnih aspekata LABE (vidi odgovarajuće poglavlje u ovom broju MEDICUSA) i značajnu heterogenost bolesnika s astmom, prisutna je potreba alternativnog lijeka za kontrolu astme. S obzirom na dokazanu učinkovitost i velik terapijski uspjeh u KOPB-u tiotropij je logičan kandidat za ovu ulogu. Valja istaknuti da izvješće Cochraneove baze podataka iz 2004. godine ne preporučuje sustavno propisivanje antikolinergika u kroničnoj astmi, no ističe opravdanost testiranja njihove učinkovitosti u pojedinih bolesnika (14). Ovo se izvješće temelji na ranijim ispitivanjima u kojima je upotrebljavan ipratropij, dok za tiotropij, antikolinergik s 24-satnim djelovanjem koji je u uporabi od iste godine ne postoje slični podaci. Tiotropij je dokazano učinkovita prva linija trajnog liječenja KOPB-a, nije odobren u liječenju astme (15, 16). U nastavku teksta analiziraju se recentni klinički pokusi provedeni s ciljem procjene potencijalne učinkovitosti tiotropija u astmi.

Park i sur. (17) dokumentirali su značajno poboljšanje plućne funkcije (porast $FEV_1 > 15\%$) uz tiotropij u više od 30% (46/133) bolesnika s teškom astmom liječenih standardnom terapijom. Kao prediktor povoljnog odgovora na tiotropij utvrđena je prisutnost Arg16Gly B16-polimorfizma za beta-2-adrenoreceptor. Ovi su rezultati u skladu s nalazom Umede i sur. koji su značajno bolji odgovor na tiotropij u KOPB-u utvrdili upravo u podskupini bolesnika s Arg/Arg B16-genotipom za beta-2-adrenoreceptor (18). Konačno, Bateman i sur. nedavno su izvjestili da je u bolesnika s umjereno teškom astmom i B16-Arg/Arg-genotipom koji nisu bili dobro kontrolirani ICS-om dodatak tiotropija ili salmeterola bio jednako učinkovit (oba lijeka učinkovitija od placeba) uz sličan sigurnosni profil (7). Ideja citiranih radova bila je utvrditi učinkovitost tiotropija u bolesnika s astmom i B16-Arg/Arg-genotipom. Na temelju analogije sa simpatomimeticima kratkog djelovanja (SABA) pretpostavljeno je da astmatičari sa B16-Arg/Arg-genotipom neadekvatno reagiraju i na LABU. U tom bi slučaju tiotropij mogao biti dobra alternativa za LABU u bolesnika u kojih sami ICS nisu dostatni za postizanje zadovoljavajuće kontrole astme. S obzirom na to da noviji radovi nisu potvrdili smanjenu učinkovitost LABE u bolesnika s Arg/Arg-genotipom koji primaju ICS (19), citirani rezultati vjerojatno nemaju veće kliničko značenje.

U raspravi o terapijskom potencijalu tiotropija u astmi značajno su važniji radovi Petersa i sur. (6) i Kerstjensa i sur. (8). U prvome radu autori su u neadekvatno kontroliranih bolesnika s astmom liječenih ICS-om usporedili tri terapijske mogućnosti: dodatak LABE (salmeterol), dodatak tiotropija i udvostručenje doze ICS-a. Uz LABU i LAMU dokumentiran je sličan porast jutarnjeg i večernjega vršnog pro-

toka (PEF), prijebronhodilatacijskog FEV_1 te bolja kontrola simptoma astme. Oba oblika liječenja bila su učinkovitija od udvostručenja doze ICS-a. U odnosu prema LABI poboljšanje poslijebrodilatacijskog FEV_1 bilo je značajno veće u bolesnika koji su primali tiotropij. Sigurnosni profil tiotropija bio je usporediv s profilom salmeterola (6).

U studiji Kerstjensa i sur. (8) ispitan je učinak tiotropija (5 i 10 μg) u 107 bolesnika s teškom trajnom, nekontroliranom astmom. Tijekom 8-tjednog ispitivanja svi su bolesnici primali visoke doze ICS-a u kombinaciji s LABOM, a bio je dopušten i nastavak drugih oblika liječenja (metilksantini, LTRA). Obje doze tiotropija značajno su poboljšale plućnu funkciju. Učinak tiotropija bio je veći u bolesnika s nižim FEV_1 i onih s izraženijom bronhoreverzibilnošću. Autori su zaključili da je tiotropij koristan dodatak standardnoj terapiji teške trajne astme.

Citirani radovi nedvojbeno upućuju na terapijski potencijal tiotropija u liječenju astme i otvaraju prostor novim pažljivo planiranim kliničkim ispitivanjima. S obzirom na velik uspjeh tiotropija u liječenju KOPB-a nekoliko je spojeva slična mehanizma djelovanja (LAMA: akolidinij, glikopirone) u pretkliničkoj i kliničkoj fazi ispitivanja u istoj indikaciji (20, 21). Bit će vrlo zanimljivo pratiti njihov razvoj te eventualnu primjenu u astmi u budućnosti.

“Neživčani” kolinergički sustav

Komentirani mehanizmi parasimpatičkoga živčanog sustava poznati su dugi niz godina. Međutim posljednjih su godina učestali izvještaji o tzv. “neživčanom” (od engl.: *non-neuronal*) kolinergičkom sustavu u dišnim putovima (9, 22-24). Radi se o prije nepoznatome regulacijskom sustavu s imunomodulacijskim učincima koji mogu utjecati na upalu u astmi i KOPB-u. Utvrđeno je da osim živčanih i različite druge “neživčane” stanice mogu sintetizirati i izlučivati ACh koji mehanizmima autokrine i parakrine povratne sprege može modificirati fenotipske funkcije ovih stanica. To se poglavito odnosi na upalne i epitelne stanice u dišnim putovima. Valja istaknuti da u patofiziološkim uvjetima pluća epitelne stanice, iako strukturne, manifestiraju svojstva upalne aktivnosti. Osim sinteze ACh upalne stanice dišnih putova posjeduju i različite druge komponente kolinergičkog sustava navedene u tablici 1. (23).

Iako je vrlo teško procijeniti ukupnu ulogu ACh i “neživčanoga” kolinergičkog sustava u astmi, općenito vrijedi da ACh u limfocitima i epitelnim stanicama ima pretežito proinflammatory, a u mastocitima i makrofagima protuupalne učinke. U eozinofilima i neutrofilima uloga je ACh varijabilna. Neki mehanizmi s potencijalnim kliničkim značenjem detaljno su izučeni, osobito na razini limfocita. Npr.: ACh stabilizira membranu mastocita pa može ublažiti ranu alergijsku reakciju. Obratno, kasni alergijski odgovor može biti amplificiran: izloženost limfocita T alergenu u atopične osobe rezultira povišenom koncentracijom muskarinskih receptora na površini limfocita zbog čega lokalno sintetizirani ACh uzrokuje značajnu proliferaciju ovih stanica. Time se tumači povećan broj Th2-stanica u perifernoj krvi i plućima astmatičara, što ima izravne reperkusije

Tablica 1. Ekspresija komponenta kolinergičkog sustava na upalnim stanicama dišnog sustava. Prema: Gwilt i sur. (22).

	epitelne stanice	limfociti	monociti	mastociti	makrofagi	neutrofilii
ACh	+	+	+	NP	+	+
ChAT	+	+	+	+	-	NP
ACh esteraza	+	+	+	+	NP	NP
ChT1	+	+	NP	NP	NP	NP
VACbT	+	±	NP	NP	NP	NP
Nikotinski receptor	+	+	+	NP	+	+
Muskarinski receptor	+	+	+	+	+	-

Legenda: ACh (acetilkolin), ChAT (kolinacetiltransferaze), ChT1 (transporter kolina visokog afiniteta), VACbT (vezikularni transporter ACh), + (pozitivan nalaz), - (negativan nalaz), NP (nema podataka). Za značenje navedenih termina vidi tekst i sliku 1.

na proliferaciju i aktivaciju limfocita B i sintezu IgE-protutijela. Nadalje, povećan stupanj proliferacije T-limfocita i njihov duži životni vijek rezultiraju višom razinom sinteze dušikova monoksida (NO). To u konačnici rezultira intenzivnijom upalom i povišenom razinom NO u izdahnutom zraku astmatičara (22-24).

Antikolinergici poput ipratropija i tiotropija klasificirani su kao bronhodilatatori te se u liječenju astme i KOPB-a propisuju s ciljem ublažavanja parasimpatičkoga bronhomotornog tonusa. S obzirom na navedene podatke, ovi bi lijekovi, kao muskarinski antagonisti, mogli modificirati i upalne učinke ACh u okvirima "neživčanoga" kolinergičkog sustava. Jedan od dokazanih scenarija jest inhibicija izlučivanja upalnih citokina (GM-CSF) posredovanog acetilkolinom, LTB4 i PGE2 iz epitelnih stanica, što dovodi do ublažavanja upale i ograničenja mobilizacije upalnih stanica u pluća (24). Valja istaknuti da kortikosteroidi kao najučinkovitiji lijekovi u astmi povoljno djeluju i na mehanizme "neživčanoga" kolinergičkog sustava – dokazano snižavaju razinu ACh u epitelnim stanicama dišnih putova. Slijedom navedenoga, prepoznavanje "neživčanoga" kolinergičkog sustava dišnih putova promiče antikolinergičke lijekove od pukih bronhodilatatora u preparate s potencijalnim pro-

tuupalnim djelovanjem koji bi mogli modificirati tijek astme i KOPB-a (25).

Zaključak

Antikolinergici se tradicionalno klasificiraju kao brohodilatatori. Na temelju brojnih suvremenih istraživanja očito je da barem neki od njih (tiotropij) uz ovaj mehanički učinak manifestiraju i nemehaničke (protuupalne i protuproliferativne) mehanizme. Pretpostavlja se da bi ovi mehanizmi mogli koegzistirati: bronhorelaksacija bi mogla smanjiti mehaničku ozljedu epitela uz stanovite protuupalne učinke koji bi se dodatno potencirali izravnim učincima antikolinergika na elemente "neživčanog" kolinergičkog sustava. Dosadašnja ispitivanja antikolinergika, uključujući ispitivanja tiotropija, raspravljena u ovom tekstu, planirana su ponajprije s ciljem procjene mehaničkih, bronhorelaksacijskih učinaka ovih preparata. Iako se može spekulirati da je niža stopa egzacerbacija KOPB-a u kliničkim ispitivanjima tiotropija barem djelomično posljedica njegova protuupalnog djelovanja, za stvarni dokaz komentiranih pretpostavki potreban je čvršći dokaz, tj. ispitivanja planirana tako da se izravno dokaže protuupalni učinak lijeka i njegov potencijal u modificiranju tijeka astme i KOPB-a.

Literatura

- GANDEVIA B. Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders. *Postgrad Med J* 1975;51(Suppl 7):13-20.
- RESTREPO RD. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. *Respir Care* 2007;52:833-51.
- RODRIGO G, RODRIGO C, BURSCHTIN O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999;107:363-70.
- TAYLOR DM, AUBLE TE, CALHOUN WJ, MOSESSO VN Jr. Current outpatient management of asthma shows poor compliance with International Consensus Guidelines. *Chest* 1999;116:1638-45.
- MEIER CR, JICK H. Drug use and pulmonary death rates in increasingly symptomatic asthma patients in the UK. *Thorax* 1997;52:612-7.
- PETERS SP, KUNSELMAN SJ, ICITOVIC N i sur. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-26.
- BATEMAN ED, KORNMANN O, SCHMIDT P i sur. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:315-22.
- KERSTJENS HA, DISSE B, SCHRODER-BABO W i sur. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
- RACKÉ K, MATTHIESEN S. The airway cholinergic system: physiology and pharmacology. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17:181-98.
- Global Initiative for Asthma (GINA) home page. (<http://www.ginasthma.com>.)
- TUDORIĆ N, VRBICA Z, PAVIČIĆ F i sur. M. Guidelines for diagnosis and management of asthma in adults of the Croatian Respiratory Society. *Liječ Vjesn* 2007;129:315-21.
- DUCHARME FM, LASSERSON TJ, CATES CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD003137.
- DUCHARME FM, NI CHROININ M, GREENSTONE I, LASSERSON TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD005535.
- WESTBY M, BENSON M, GIBSON P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003269.
- HALPERN R, BAKER CL, SU J i sur. Outcomes associated with initiation of tiotropium or fluticasone/salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:375-88.
- TASHKIN DP, CELLI B, SENN S i sur. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
- PARK HW, YANG MS, PARK CS i sur. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy* 2009;64:778-83.
- UMEDA N, YOSHIKAWA T, KANAZAWA H i sur. Association of beta2-adrenoreceptor genotypes with bronchodilatory effect of tiotropium in COPD. *Respirology* 2008;13:346-52.
- WECHSLER ME, KUNSELMAN SJ, CHINCHILLI VM i sur. Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;374:1754-64
- SIMS MW, PANETTIERI RA Jr. Profile of acclidinium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:457-66.
- VOGELMEIER C, BANERJI D. NVA237, a long-acting muscarinic antagonist, as an emerging therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5:163-73.
- WESSLER IK, KIRKPATRICK CJ. The Non-neuronal cholinergic system: an emerging drug target in the airways. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:423-34.
- GWILT CR, DONNELLY LE, ROGERS DF. The non-neuronal cholinergic system in the airways: an unappreciated regulatory role in pulmonary inflammation? *Pharmacol Ther* 2007;11508-22.
- BATEMAN ED, RENNARD S, BARNES PJ i sur. Alternative mechanisms for tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:533-42.
- GOSENS R, BOS IS, ZAAGSMA J, MEURS H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1096-102.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Neven Tudorić, dr. med.
Zavod za pulmologiju
Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava
10000 Zagreb, Avenija Gojka Šuška 6
e-mail: ntudoric@kbd.hr

Primljeno/Received:

4. 11. 2011.
November 4, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

9. 11. 2011.
November 9, 2011