

## FENOTIPOVI ASTME I POREMEĆAJ HOMEOSTAZE IMUNOLOŠKOG SUSTAVA

ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ

*Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska*

Danas razumijemo mnoge regulatorne putove u signalizaciji koja se odvija prije i poslije sinteze IgE i poznajemo učinke mnogobrojnih medijatora u alergijskog kaskadi, ali astma ipak i dalje ostaje klinički i znanstveni problem. Suvremena civilizacija zbunjuje imunološki sustav pa nastaje kompleksna interakcija između epigenetske regulacije, varijabilnih vanjskih čimbenika i različitih kombinacija parova utjecaja: gena, antigena i razdoblja života. Stoga će biti potrebno odgovoriti na pitanje kako omogućiti dostatnu razinu neophodnih imunoloških stimulusa u vrijeme intenzivnog razvoja imunološkog sustava do šeste godine života. Napredak imunologije pružio je mogućnost postizanja potpune kontrole nad astmom u velikog broja bolesnika ali ne osigurava izlječenje. Zbog toga se u istraživačkom radu traže pojedinosti o posebnim upalnim podtipovima astme: eozinofilnom, neutrofilnom, mješovitom i astmi bez upalnih stanica. Proučava se i terapijski odgovor na inhalacijske i sistemske kortikosteroide u pojedinom podtipu. U rutinskoj kliničkoj praksi na raspolaganju su Smjernice globalne inicijative za astmu, izrađene od skupine eksperata i redovito dopunjavane novim znanstvenim spoznajama. Smjernice daju koristan okvir za izbor doze i vrste lijekova ali ne mogu zamijeniti prosudbu kliničara u individualnom pristupu bolesniku. U suvremenim uvjetima još uvijek ne postoje mogućnosti personalizirane terapije astme.

**Ključne riječi:** astma, fenotipovi, homeostaza imunološkog sustava

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Asja Stipić Marković, dr. med.  
Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju  
Klinika za unutrašnje bolesti  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
KB Sveti Duh  
Sv. Duh 64  
10000 Zagreb, Hrvatska

Astma je kompleksna genetska bolest oblikovana mnogobrojnim čimbenicima iz okoline. Njena varijabilna priroda rezultat je epigenetske regulacije u ranoj ekspozicije tokom specifičnih razdoblja kao što su intrauterino razdoblje, rano djetinjstvo ili adolescencija.

Astma je posljedica nestabilne respiracijske sluznice zbog imunosne upale kroničnog tijeka s egzacerbacijama i smirivanjima (1). To je bolest visoke prevalencije u zemljama razvijenog svijeta (2). S obzirom na nemogućnost izlječenja, te visoki postotak bolesnika čija astma nije pod kontrolom, u Bruxellesu se 2008. godine sastala skupina vodećih eksperata i donijela Briselsku deklaraciju o astmi s ciljem da se ukaže da je astma još uvijek veliki javnozdravstveni problem (3-5).

### IMUNOPATOFIZIOLOGIJA ASTME

Imunosna preosjetljivost prvog oblika najveći je činitelj rizika za razvoj astme iako u preosjetljivih bolesnika samo u oko 25-30% oboljelih, imunološki proces progredira do stanja trajne upale (6). Važnu ulogu u patogenezi alergijske bolesti ima smanjena aktivnost heterogene subpopulacije regulatornih T stanica (Treg) među kojima se mogu identificirati tzv. adaptivne Treg [djeluju putem TGF- $\beta$  (Th-3 limfociti) i IL-10 (Th-1 limfociti)], te prirodne Treg, koje djeluju kontaktnim mehanizmima, preko molekule CTL-4 u membrani i citokina TGF- $\beta$  (CD4+CD25+ limfociti).

Prve tri godine života djeteta kritično je razdoblje za nastanak astme. Mnogi su razlozi zbog čega se ne razvija zaštitni TH-1 odgovor na inhalacijske aler-

gene nakon rođenja. U djece s anamnezom o alergiji u obitelji, proces preusmjeravanja TH-2 odgovora u TH-1, nakon rođenja, odvija se znatno sporije nego u djece bez genetske predispozicije. Drugi je razlog izostanak glavnog stimulusa za normalno sazrijevanje TH-1 funkcija nakon rođenja, a to je ekspozicija infekcijama mikrobima (7). Dokazano je da i rana upotreba antibiotika širokog spektra, do 6. godine života, može suprimirati imunološki sustav i reducirati antialergijski kapacitet (8).

Jedan od ključnih čimbenika okoliša je upalni poticaj izazvan virusnim respiratornim infekcijama dišnog sustava. Insuficijentan antiviralni imunološki odgovor zbog funkcionalno i strukturalno defektnog epitela donjih dišnih puteva korelira sa stupnjem težine astme. Značajna korelacija je nađena između produkcije IFN- $\gamma$  (inducirane rinovirusom tip 16) i provokacijske doze bronhokonstriktorne tvari (metakolina) koja inducira pad FEV<sub>1</sub> za 20%. Insuficijentna obrana protiv virusa zbog insuficijentne produkcije IFN- $\gamma$  znači težu kliničku sliku virusne infekcije i prolongiranu eliminaciju virusa što može objasniti težinu egzacerbacije astme (9-11). Astma je heterogena bolest i još uvijek nije postignut konsenzus o optimalnom klasifikacijskom sustavu. U toj heterogenoj populaciji bolesnika koji imaju jednaku kliničku sliku, pokušavaju se odrediti podskupine koje reagiraju na specifične terapijske protokole (12-17). Najbolje je proučen eozinofilni inflamatorni fenotip koji je prisutan u oko 41% bolesnika s astmom. Taj se fenotip može naći u alergijskoj, nealergijskoj, profesionalnoj i u aspirinom izazvanoj astmi. Stupanj eozinofilije i broj aktiviranih eozinofila u sluznici bronha dobro korelira sa kliničkim stupnjem težine. U toj astmi postoji veći rizik od težih egzacerbacija bolesti. U skupini neozinofilnih fenotipova astme, identificirane su tri podskupine: neutrofilni fenotip, miješani inflamatorni fenotip i fenotip s oskudnim granulocitima (*paucigranulocytic phenotype*). Posebnim fenotipom može se smatrati refrakterna astma. Obilježena je inflamacijom u distalnim putovima, u alveolama što se dokazuje visokim koncentracijama alveolarnog NO. Taj tip astme kontrolira se samo sistemskim kortikosteroidima a često se nalazi u bolesnika koji su umrli od fatalne astme (18).

Fenotip, za koji je patognomonična intolerancija aspirina, jedan je od podtipova sindroma astme (19,20). U bolesnika s aspirinskom astmom, u odnosu na one koji podnose aspirin, nađen je 4 puta veći broj mastocita i 2 puta veći broj eozinofila koji su eksprimirali COX-2. U bolesnika s aspirinskom astmom bazalno je viša koncentracija LTE4 a nakon provokativnog testa aspirinom i posljedične

astmatske reakcije LTE4 u urinu je 2-10 puta viši, jer je njegova sinteza pojačana i ubrzana. To glavno patofiziološko obilježje aspirinske astme, tj. pojačana sinteza leukotriena, posljedica je većeg broja mastocita pozitivnih na enzim LTE 4 sintetazu, a otpuštanje leukotriena nije praćeno njihovom degranulacijom. Intolerancija aspirina je češća u bolesnika s težim oblikom astme u kojih se ne postiže dobra kontrola bolesti usprkos trajnoj terapiji visokim dozama antiastmatskih lijekova.

Rezidentne stanice u stijenci bronha (epitelne, glatke mišićne, žlijezdane, endotelne, živčane, dendritične i mastociti) su zajedno sa proupalnim stanicama uključene u astmatski proces. Epitelne stanice nemaju samo ulogu zaštitne membrane nego su i imunološki aktivne. Oštećeni epitel proizvodi GM-CSF koji potiče dozrijevanje dendritičkih stanica, na površini povećano je ekspimiranje adhezijske molekule ICAM-1, VCAM-1, odeblja, intercelularni se prostori proširuju i kroz njih alergeni bolje prodiru do sluzničkih makrofaga, tj. do stanica koje predočuju antigene. Uz to postoji deskvamacija i metaplazija stanica različitog stupnja. Krvne žile su pojačano propusne za plazmu i dilatirane a pod utjecajem faktora rasta endotela i umnožene. Žlijezde su hipertrofične i produciraju velike količine guste sluzi. Glatke mišićne stanice bronha hipertrofiraju i umnožavaju se. Povećan je broj rezidentnih mastocita, makrofaga, miofibroblasta i neurona. U sluznicu bronha naseljavaju se eozinofili, aktivirani T limfociti, neutrofilni, bazofili, trombociti, fibroblasti a ispod bazalne membrane taloži se kolagen tipa I,III, IV i fibronektin.

Zapravo, po mobilizaciji proupalnih stanica alergijska bolest je sistemska bolest kod koje dolazi do kompartmentalizacije TH-2 reakcije na različita anatomska mjesta ovisno o homing-receptorima za različita tkiva. Rezidentne stanice i stanice koje se naseljavaju otpuštaju više od 50 upalnih medijatora kao što su citokini i TNF-alfa, kemokini, prostaglandini, leukotrieni, enzimi, adhezijske molekule.

Posljedica kronične upale je bronhalna hiperreaktivnost, tj. stanje veće spremnosti bronha da na male doze provokativnog agensa reagiraju kvantitativno jačom ili kvalitativno drugačijom bronhokonstriktorskom reakcijom.

Napredovanje upale dovodi do remodelacije histološke strukture u zidu bronha ireverzibilne bronhalne opstrukcije te funkcionalnih ograničenja bolesnika.

Glavni izvor kolagena jesu miofibroblasti koji su u astmi hiperplastični i jače aktivni. Na rast i ak-

tivnost miofibroblasta utječe izlaganje alergenu. Hiperplazija miofibroblasta dovodi do trostrukog povećanja glatkog mišićja u bronhima u usporedbi s dišnim putovima zdrave djece i u korelaciji je s odlaganjem kolagena. Stijenka bronha odeblja za 10% pa čak do 300%, što vodi sužavanju lumena. Najviše su zahvaćeni mali dišni putovi promjera 2-4 mm.

## UDRUŽENOST PATOLOGIJE GORNJIH I DONJIH DIŠNIH PUTEVA

U 95% bolesnika s astmom može se dokazati alergijski rinitis. S druge strane, bolesnici s alergijskim rinitisom imaju 3 puta veći rizik od razvoja astme nego zdravi ljudi. Tome dodatno doprinosi istodobna nazočnost bronhalne hiperreaktivnosti i atopijskog statusa.

U 10% bolesnika s astmom nalazi se nosna polipoza, a čak 90% astmatičara ima zahvaćene sinuse prema nalazu kompjuterizirane tomografije. Obrnuta povezanost, tj. učestalost astme u bolesnika s rinitisom, sinuitisom i polipozom također potvrđuje činjenicu da se radi o jednoj jedinstvenoj bolesti: 30% bolesnika s nazalnim polipima, 50% sa sinuitisom i 40% s rinitisom ima astmu (21).

## KLASIFIKACIJA ASTME

Prema revidiranim Smjernicama Međunarodnog dogovora o definiciji, klasifikaciji i liječenju astme, astma se klasificira prema stupnju postignute kontrole bolesti, a više ne prema dnevnim i noćnim napadajima te plućnoj funkciji i potrebi za bronhodilatatorima. Tri su stupnja kontrole astme: potpuna kontrola astme, djelomična kontrola astme i nekontrolirana astma (tablica 1).

Takav sustav klasifikacije više naglašava i stupanj težine bolesti, a uključuje i odgovor na primjenjenu terapiju te ističe da se bolest mijenja tijekom mjeseci i godina.

## LIJEČENJE

Napredak u istraživanju astme posljednjih desetak godina dao je nekoliko temeljnih principa koji pomažu u najboljem terapijskom planiranju liječenja. Jedan od principa je težiti cilju da svi parametri kompozitnog zbroya bodova budu normalizirani (dnevni simptomi, noćni simptomi, dnevne aktivnosti, potreba za dodatnim bronhodilatatorima, testovi plućne funkcije, broj egzacerbacija a na kraju i nestanak bronhalne hiperreaktivnosti). Cilj liječenja je držati stalnu, tinjajuću upalu bronhalne sluznice pod kontrolom, tj. postići i održati kliničku kontrolu ili odsustvo svih mjerenih parametara zbog toga što se imunološka upala u astmi smanjuje progresivno sporo, a navedeni parametri nestaju u vremenskom slijedu, od simptoma, preko FEV1, jutarnjeg PEF koji se normalizira tek nakon nekoliko tjedana pa do testova bronhalne reaktivnosti koji se normaliziraju tek nakon nekoliko godina. Za ostvarenje navedenih ciljeva, smjernice GINA predlažu 5 terapijskih koraka (tablica 2) ([www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)). To je drugo temeljno načelo, stupnjevito dodavanje lijekova ovisno o težini simptoma. Blaga intermitentna astma ne bi trebala biti klinički problem ali prema novim istraživanjima u ovom stupnju astme prevelika je upotreba kombiniranih pripravaka kortikosteroida i dugodjelujućih beta-agonista koji su rezervirani za teže stupnjeve bolesti (22). Treći princip u liječenju, koji proistječe iz velikih epidemioloških studija, je dokaz da je fiksna kombinacija

Tablica 1.

### Stupnjevi kontrole astme

Promatrano obilježje	Potpuna kontrola (uključeno sve od navedenog)	Djelomična kontrola (bilo koje obilježje u bilo kojem tjednu)	Nekontrolirana astma
Dnevni simptomi	nema (2</tjedno)	2>/tjedno	3 ili više obilježja djelomično kontroliranje astme zabilježeno u bilo kojem tjednu
Limitirana aktivnost	ne	bilo kakva	
Noćni simptomi	nema	bilo koji	
Potreba za hitnom terapijom	nema (2</tjedno)	2>/tjedno	
Plućna funkcija (FEV1 ili PEF)	normalna	< 80% referentne ili osobne najbolje vrijednosti	
Egzacerbacije astme	nema	1 x ili više tijekom godine	1 x tjedno bilo kada

Tablica 2.

*Terapijski koraci u postizanju kontrole astme*

1. korak	2. korak	3. korak	4. korak	5. korak
Stimulatori $\beta_2$ -receptora kratkog djelovanja				
	Jedan od lijekova	Jedan od lijekova	Dodati jedan ili više lijekova	Dodati jedan ili oba lijeka
	Male doze IKS	Male doze IKS + LABA	Srednje ili velike doze IKS + LABA	Peroralni kortikosteroidi
	LTA	Srednje ili velike doze IKS	LTA	Anti IgE
		Male doze IKS + LTA	Dugodjelujući teofilin	
		Male doze IKS + teofilin		

*IKS - inhalacijski kortikosteroidi; LABA - engl. Long Acting Beta Agonists*

inhalacijskog steroida i dugodjelujućeg beta-agonista najbolja u postizanju kontrole astme (23-26). Međutim, posljednjih se godina sve više pozornosti obraća sigurnosti primjene beta-agonista dugog djelovanja koji se moraju propisati u kombinaciji s kortikosteroidom (27,28). Prema preporuci Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) u bolesnika u kojih se kombiniranim pripravkom postigne kontrola astme, liječenje treba nastaviti temeljnom terapijom bez dugodjelujućih beta-agonista (29,30). Liječenje se započinje lijekovima koji odgovaraju pojedinom stupnju težine bolesti (tablica 2). Ako se ne uspostavi kontrola bolesti i održava najmanje 3 mjeseca, primjenjuju se preporuke iz višeg stupnja, a ako je bolest stabilna tijekom 3 mjeseca, preporuke iz nižeg stupnja. Mnogi su istraživači uočili da je poduka oboljelih bitan čimbenik za uspješnu kontrolu bolesti, jer je suradljivost bolesnika važna za provođenje redovite, svakodnevne terapije.

Zlatni standard u liječenju astme su topički kortikosteroidi. Dokazano su najučinkovitiji protuupalni lijekovi (31,32). Mehanizam djelovanja kortikosteroida ostvaruje se na dva načina: a) mehanizmom vezanja za DNA, koji je odgovoran i za neželjena sporedna djelovanja kortikosteroida i b) mehanizmom koji ne ide preko vezanja za DNA.

Molekula kortikosteroida nakon ulaska u stanicu, veže se za svoj receptor i prenosi u jezgru stanice, gdje se nakon acetilacije, veže za posebne sekvence, u promotorskoj regiji gena odgovornih za odgovor na kortikosteroide (GRE, *Glucocorticoid Response Elements*). Na taj način potiče ili transkripciju ili supresiju gena. U mehanizmu djelovanja koji ne uključuje vezanje steroida za DNA, kompleks steroid i receptor na koji je vezan inhibira enzim histon acetiltransferazu. Time je spriječena acetilacija histona i ekspresija gena koji kodiraju inflamatorne proteine, a blokiran je i transkripcijski faktor NF- $\kappa$ B. Deaceti-

lirana DNA se reorganizira, tako da su promotorske regije inflamatornih gena nedostupne transkripcijskom faktoru NF- $\kappa$ B, pa je inflamatorna aktivnost suprimirana. Steroidi djeluju na još jedan način, neovisno o vezanju za DNA. Aktiviraju histon deacetilazu (HDAC) koja suprimira ekspresiju gena. HDAC ima važnu ulogu, jer svojom aktivnošću regulira djelovanje kortikosteroida i odgovor stanica na njihovo djelovanje. Klinička je relevantnost tog enzima potvrđena u bioptičkim uzorcima bolesnika s astmom, u kojima je reducirana aktivnost enzima zabilježena u stanjima jačeg inflamatornog procesa, izraženog oksidativnog stresa te u pušača, u kojih je odgovor na terapiju steroidima bio slabiji.

Neposredni učinci kortikosterida su: blokiranje početnih koraka u procesu receptorske transdukcije signala u stanici, inhibicija ekspresije leukocitnih adhezijskih molekula i supresija stvaranja i djelovanja citokina. Posredni učinci su: indukcija sinteze lipokortina koji inhibira aktivnost PA2 (time se smanjuje oslobađanje arahidonske kiseline na membrani i stvaranje eikosanoida), pojačavanje aktivnosti TH-2 zbog blokade TH-1 citokina i indukcija ekspresije TGF- $\beta$  koji blokira sintezu citokina a time i aktivaciju stanica.

Kortikosteroidi se primjenjuju od 2 do 5 koraka liječenja astme. Na raspolaganju je nekoliko različitih kortikosteroidnih pripravaka: beklometazon dipropionat, budesonid, flutikazon propionat i flunisolid. Treba poznavati ekvivalentne doze raznih molekula kortikosteroida, pa tako npr. 400 mg beklometazona inhalacijskim putem ekvivalentno je dozi od 7,5 mg prednizolona peroralnim putem (tablica 3).

U liječenju astme u trudnoći, preme rezultatima Švedskog registra, preporuča se beklometazon dipropionat (33,34).

Tablica 3.

*Ekvipotentne dnevne doze inhalacijskih kortikosteroida za odrasle*

Vrsta steroida	Male dnevne doze ( $\mu\text{g}$ )	Srednje dnevne doze ( $\mu\text{g}$ )	Velike dnevne doze ( $\mu\text{g}$ )
Beklometazon dipropionat	200-500	>500-1000	>1000-2000
Budezonid	200-400	>400-800	>800-1600
Ciklezonid	80-160	>160-320	>320-1280
Flunizolid	500-1000	>1000-2000	>2000
Flutikazon	100-250	>250-500	>500-1000
Mometazon furoat	200-400	>400-800	>800-1200
Triamcinolon acetat	400-1000	>1000-2000	>2000

U bolesnika s vrlo teškom kliničkom slikom potrebno je u liječenje uvesti kratke intervale (do tjedan dana) peroralne primjene 30 do 60 mg metilprednizolona u jednokratnoj jutarnjoj dozi koja se postupno smanjuje po 5 mg tjedno. Kod astme ovisne o kortikosteroidima nastoji se pronaći najmanja doza koja kontrolira simptome, a ona obično iznosi 10-15 mg/dan.

Noviji oblici kortikosteroidnih molekula su mometazon furoat koji prema nekim istraživačima najmanje suprimira produkciju kortizola te ciklezonid.

Ostali protuupalni lijekovi su kromolin (dinatrij-kromoglikat), ketotifen i antagonisti leukotrienskih receptora. Od antileukotrienskih lijekova u upotrebi su montelukast i zafirlukast, selektivni, kompetitivni inhibitori leukotriena D4 i E4 i zileuton, inhibitor enzima 5-lipooksigenaze. Ti se lijekovi primjenjuju jedanput dnevno, peroralnim putem i indicirani su za dugotrajnu kontrolu i prevenciju simptoma bolesti ali ima izvještaja i o intravenskoj primjeni montelukasta (35). Zileuton može izazvati povećanje jetrenih aminotransferaza ovisno o dozi, što nije uočeno kod montelukasta. Najteža neželjena reakcija antileukotrienskih lijekova je Churg-Straussov sindrom (36). Posebno su indicirani u bolesnika s astmom izazvanom fizičkim opterećenjem i aspirinskom astmom te kod pokušaja reduciranja doze sistemskih steroida (37).

U liječenju bolesnika sa srednje teškom i teškom perzistentnom alergijskom astmom koja nije zadovoljavajuće kontrolirana visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih beta-2-agonista primjenjuje se terapija monoklonskim anti-IgE antitijelom (38-40).

L I T E R A T U R A

1. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated December 2009. <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp>
2. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010; 65: 152-67.
3. Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L i sur. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J*. 2008; 32:1433-42.
4. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović-Pevec M, Čustović A. Prevalencija simptoma astme, alergijskog rinitisa i konjuktivitisa te atopijskog ekcema: ISAAC u populaciji školske djece u Zagrebu. *Acta Med Croatica* 2003; 57: 283-287.
5. Stipić Marković A, Čvorišćec B, Pevec B, Radulović-Pevec M. Increasing incidence of allergy in Croatia. *Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti* 2008; 499: 105-116.
6. Stipić Marković A, Tudorić N, Kljaić-Turkalj M i sur. Imunosni mehanizmi u alergijskim bolestima dišnog sustava. *Medicus* 1997; 6: 16-26.
7. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006; 368: 780-793.
8. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol* 2010; doi: 10.1093/aje/kwq400 First published online: December 29, 2010.
9. Brooks DG, Buchta KA, Swenson CA, Gern JE, Busse WW. Rhinovirus-induced Interferon- and Airway Responsiveness in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1091-4.
10. Bizzintino J, Lee W-M, Laing IA i sur. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Resp J* [Published online before print

6 August 2010. doi: 10.1183/09031936.00092410]

11. Papadopoulos N.G, Christodoulou I, Rohde G. i sur. (Stipic Markovic A). Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – A GA2LEN- DARE\* systematic review. Allergy 2010; Manuscript ALL-2010-00734.R1 (in print)

12. Stipić Marković A. Inflammatory subphenotypes in asthma syndrome. Zbirka sažetaka 1. Hrvatskog rino-loškog kongresa, Zagreb, 2010, 74.

13. Szeffler SJ. Defining asthma phenotypes: focusing the picture. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 939-40.

14. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes in adults and clinical implications. Exp Rev Respir Med 2009; 3: 607-25.

15. Gibson PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. Clin Respir J 2009; 3: 198-206.

16. Fahy JV. Identifying clinical phenotypes of asthma: steps in the right direction. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 296-7.

17. Taube C, Buhl R. Does phenotyping asthma help to improve differential treatment? Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 468-73.

18. Sutherland RE, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Donald YM, Leung DYA. Body mass and glucocorticoid response in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 682-7.

19. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović-Pevec M. Aspirinska astma. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K, ur. Alergijske bolesti. Split: KBC Split, 2010, 104-12.

20. Radulović Pevec M. Patofiziološki mehanizmi aspirinom prouzročene astme u ljudi. (Magistarski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, 2009, str.68.

21. Stipić-Marković A. Patofiziološko jedinstvo gornjih i donjih dišnih putova. Medix 2004; 53: 122-5.

22. Manley RT i sur. Overuse of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combination therapy in patients with mild asthma. ACAAI 2010; Abstract P52.

23. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J i sur. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:836-44.

24. Woodcock AA, Bagdonas A, Boonsawat W i sur. Salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone. Prim Care Respir J 2007; 16: 155-61.

25. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI i sur. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. Int J Clin Pract 2007; 61: 725-63.

26. Frois C, Wu EQ, Ray S, Colice GL. Inhaled corticosteroids or long-acting beta-agonists alone or in fixed-dose combinations in asthma treatment: a systematic review of fluticasone/budesonide and formoterol/salmeterol. Clin Ther 2009; 31: 2779-803.

27. Plaza V, Bellido-Casado J, Rodrigo GJ i sur. Impact of preventive treatment with long-acting beta(2)-adrenergic agonists and inhaled corticosteroids on the morbidity and mortality of severe asthma exacerbations in 1543 patients. Arch Bronconeumol 2009; 45: 545-9.

28. Sindi A, Todd DC, Nair P. Antiinflammatory effects of long-acting beta2-agonists in patients with asthma: a systematic review and metaanalysis. Chest 2009; 136: 145-54.

29. New FDA Recommendations for Discontinuation of Long-Acting Beta Agonists. News, Medscape Medical News, March 2010, <http://search.medscape.com/>

30. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. BMJ 1993; 306: 1034-7.

31. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. Brit J Pharmacol 2006; 148: 245-54. doi:10.1038/sj.bjp.0706736; published online

32. Tsai CL, Rowe BH, Sullivan AF, Camargo CA Jr. Factors associated with delayed use or nonuse of systemic corticosteroids in emergency department patients with acute asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 103: 318-24.

33. Stipić-Marković A. Astma i trudnoća. Medix 2006; 64: 70-2.

34. Belanger K, Hellenbrand ME, Holford TR, Bracken M. Effect of pregnancy on maternal asthma symptoms and medication use. Obstet Gynecol 2010; 115: 559-67.

35. Camargo CA, Jr., Gurner DM, Smithline HA i sur. A randomized placebo-controlled study of intravenous montelukast for the treatment of acute asthma. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 374-80.

36. Targonska-Stepniak B, Majdan M, Haberek G, Papuc E, Wnukowska K. Development of Churg-Strauss syndrome with severe multiple mononeuropathy after leukotriene receptor antagonist treatment in one of the monozygotic twins with asthma: case report. Pol Arch Med Wewn 2009; 119: 761-4.

37. Stipić-Marković A, Stipić J, Crnčević-Urek M, Kunstelj-Crnec V. Churg-Strauss syndrome-case report. Acta Clin Croat 2002; 41: 95-8.

38. Barclay L. Humanized monoclonal antibody may be effective, safe in asthma patients. Chest 2011; 139: 28-35.

39. Castro M i sur. Reslizumab in the treatment of poorly controlled asthma in patients with eosinophilic airway inflammation. ACAAI 2010; Abstract P64.

40. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. Respirology 2009; 14: 1156-65.

## S U M M A R Y

### ASTHMA PHENOTYPES AND DISORDER OF THE IMMUNE SYSTEM HOMEOSTASIS

A. STIPIĆ MARKOVIĆ

*Department of Clinical Immunology, Pulmonology and Rheumatology,  
University Department of Medicine, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

Many regulatory pathways involved in the pre- and post-IgE synthesis signaling have been elucidated and effects of numerous mediators included in allergic cascade understood; however, asthma remains a clinical and scientific problem. Immune system is being confused by modern civilization, producing complex interaction among epigenetic regulation, variable extrinsic factors and various combinations of paired effects, i.e. genes, antigens and life periods. It is therefore necessary to answer the question of how to ensure an adequate level of necessary immune stimuli at the time of intensive immune system development until age 6. Advances in immunology have enabled full asthma control but not cure in a great proportion of patients. Therefore, researchers have focused on particular features of specific inflammatory asthma subtypes, i.e. eosinophilic, neutrophilic, mixed and asthma without inflammatory cells. Therapeutic response to inhalant and systemic corticosteroids in a particular subtype is also investigated. The Global Initiative for Asthma Guidelines, developed by the group of experts and regularly updated with new scientific concepts, are available in clinical routine. The guidelines provide a useful framework for the choice of drugs and dosage, but they cannot replace clinician's evaluation in individual approach to patient. However, current conditions still cannot ensure personalized asthma therapy.

**Key words:** asthma, phenotypes, immune system homeostasis