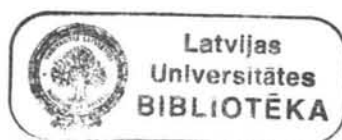


**LU Medicīnas fakultāte un  
P. Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca**

**Disertācijas autors: *Dr.* Māris Bukovskis  
Doktorantūras darba vadītājs: profesors Immanuels Taivans †**

**Dažādu inhalējamo kortikosteroīdu devu  
pretiekaisuma darbība un kombinētās terapijas  
efektivitātes salīdzinājums pacientiem ar vidēji  
smagu persistējošu bronhiālo astmu**

**Disertācija medicīnas doktora grāda iegūšanai**



**Rīga, 2003**

## Saturs

<b>Teorētiskais pamatojums</b> .....	<b>4</b>
Ievads .....	4
Definīcija .....	4
Epidemioloģija .....	4
Mirstība .....	4
Astmas sociālekonomiskā ietekme .....	5
Astmas riska faktori .....	5
Ģenētiskā predispozīcija .....	6
Bronhu hiperreaktivitāte .....	6
Dzimums, vecums un rase .....	6
Alerģēni .....	7
Tabakas dūmi .....	7
Gaisa piesārņojums un arod faktori .....	7
Elpceļu infekcija .....	8
Klasifikācija .....	8
Patoloģija un patfizioloģija .....	9
Hronisks iekaisums un pārstrukturēšanās .....	9
Leikotriēnu metabolisms un fizioloģiskie efekti .....	11
Iekaisuma aktivitātes kontroles metodes .....	12
Astmas klīniskie simptomi .....	12
Plaušu funkcijas raksturlielumi .....	12
Bronhu biopsija .....	13
Nespecifiskā bronhu reaktivitāte .....	13
Eozinofīlija bronhoalveolārā lavāžā .....	15
Eozinofīlija ierosinātās krēpās .....	16
ECP ierosinātās krēpās .....	17
Eozinofīlija asinīs .....	17
ECP asinīs .....	17
NO izelpas gaisā .....	17
Kopsavilkums .....	18
Bronhiālās astmas ārstēšana .....	18
Vēsture .....	18
Medikamentu grupas .....	19
Astmas kontroles terapija .....	20
<b>Inhalējamie kortikosteroīdi</b> .....	<b>20</b>
<b>Kortikosteroīdu iedarbības mehānismi</b> .....	<b>20</b>
<b>Flutikazona propionāts</b> .....	<b>20</b>
<b>Inhalējamo kortikosteroīdu salīdzinājums</b> .....	<b>21</b>
<b>Inhalējamo kortikosteroīdu blaknes</b> .....	<b>22</b>
<b>Inhalējamo kortikosteroīdu terapijas taktikas problēmas</b> .....	<b>22</b>
<b>Leikotriēnu antagonisti</b> .....	<b>24</b>
<b>Metilksantīni (teofilīns)</b> .....	<b>25</b>
Ilgstošas darbības $\beta_2$ -agonisti .....	26

Kromoglicīnskābes atvasinājumi .....	27
Specifiskā imūnterapija .....	27
Simptomus atvieglojošie medikamenti .....	27
Ātras darbības $\beta_2$ -agonisti .....	27
Holinolītiskie līdzekļi .....	27
Jaunākās ārstēšanas metodes .....	28
Anti-IgE .....	28
Kombinētā terapija un inhalējamo kortikosteroīdu devas palielināšana .....	28
Bronhiālās astmas balstterapija .....	29
Literatūras apskata kopsavilkums .....	31
<b>Promocijas darba mērķis un uzdevumi .....</b>	<b>32</b>
<b>Materiāls un metodes .....</b>	<b>33</b>
Pretiekaisuma efekta vērtēšana, ārstējot pacientus ar lielu un mazu inhalējamo kortikosteroīdu devu .....	33
Pacientu atlase .....	33
Pētījuma gaita .....	33
Pacientu dienasgrāmata .....	34
Ārējās elpošanas funkcijas un reversibilitātes noteikšana .....	35
Bronhu reaktivitātes noteikšana .....	35
Krēpu ierosināšana .....	36
Krēpu apstrāde .....	36
Teofilīna un zafīrlukasta pievienošanas efektivitāte pacientiem, kas pastāvīgi tiek ārstēti ar inhalējamiem kortikosteroīdiem .....	38
Pacientu atlase .....	38
Pētījuma gaita .....	39
Pacientu dienasgrāmata .....	39
Ārējās elpošanas funkcijas un reversibilitātes noteikšana .....	39
<b>Rezultāti .....</b>	<b>41</b>
Pretiekaisuma efekta vērtēšana, ārstējot pacientus ar lielu un mazu inhalējamo kortikosteroīdu devu .....	41
Teofilīna un zafīrlukasta pievienošanas efektivitāte pacientiem, kuri pastāvīgi tiek ārstēti ar inhalējamiem kortikosteroīdiem .....	59
<b>Diskusija .....</b>	<b>65</b>
Pretiekaisuma efekta vērtēšana, ārstējot pacientus ar lielu un mazu inhalējamo kortikosteroīdu devu .....	65
Plaušu funkcija un klīniskie simptomi .....	65
Bronhu reaktivitāte .....	66
Eozinofīlie leukocīti krēpās .....	67
Neitrofilie leukocīti krēpās .....	68
Eozinofīlie leukocīti asinīs .....	69
Iekaisuma raksturlielumu korelācija .....	70
Kopsavilkums .....	71
Teofilīna un zafīrlukasta pievienošanas efektivitāte pacientiem, kas pastāvīgi tiek ārstēti ar inhalējamiem kortikosteroīdiem .....	72
<b>Secinājumi .....</b>	<b>75</b>
<b>Atsauces .....</b>	<b>76</b>

## Teorētiskais pamatojums

### Ievads

#### *Bronhiālās astmas definīcija*

**Bronhiālā astma ir hronisks elpceļu iekaisums, kurā iesaistās daudzas iekaisumšūnas un to elementi. Hroniskais iekaisums palielina elpceļu hiperreaktivitāti, izraisa atkārtotu sēkšanu, elpas trūkumu un klepu īpaši naktī vai agri no rīta. Šīs epizodes parasti saistītas ar mainīgu elpceļu obstrukciju, kas pāriet spontāni vai pēc ārstēšanas.**

#### *Epidemioloģija*

Ņemot vērā astmas epidemioloģisko kritēriju atšķirības un dažādās metodes, ar kādām pēta saslimstību ar bronhiālo astmu, iegūti atšķirīgi astmas izplatības rādītāji. Rezultāti bieži atšķiras ne tikai dažādu valstu starpā, bet ļoti izteikti arī vienas valsts dažādos rajonos.

Kopīgu ieskatu par astmas izplatību dažādās valstīs var gūt, analizējot divu lielu starptautisku epidemioloģisku pētījumu rezultātus. Pēc Eiropas Savienības respiratorās veselības pētījuma (*ECRHS*) rezultātiem, kurā bija iesaistīti ap 140 tk cilvēku 22 valstīs, pieaugušiem vecumā no 20 līdz 44 gadiem astmas izplatība Eiropā un citās pasaules valstīs ir 2,0 – 11,9%. Bronhu hiperreaktivitātes izplatība ir lielāka nekā astmas izplatība un sasniedz 3,4 – 27,9%. Sensibilizācija pret kādu no biežāk sastopamiem aeroalerģēniem atrodama 16,2 – 44,5% gadījumos. Vismazākā saslimstība ar astmu ir Centrālajā un Austrumeiropā, vislielākā – Anglijā, Skotijā, Austrālijā, Jaunzēlandē un ASV (1, 2).

Starptautiskajā astmas un alerģijas pētījumā bērniem (*ISAAC*) astmas simptomus novēroja 2,1 – 32,2% 13 - 14 gadus vecu bērnu grupā un 4,1 – 32,1% 6 – 7 gadus vecu bērnu grupā. Īpaši augsta saslimstība, tāpat kā iepriekšējā pētījumā, bija Anglijā, Īrijā, Skotijā, Austrālijā, Jaunzēlandē un ASV (3). Bronhu hiperreaktivitāte un tādi klīniskie simptomi kā “sēkšana” (*wheezing*), nakts klepus, apgrūtināta elpošana no rīta, reakcija pret alerģēniem cilvēkiem sastopami daudz biežāk nekā apstiprināta astmas diagnoze, kas daļai šo pacientu varētu liecināt par nediagnosticētu astmu (4-6). Abos pētījumos atklātas līdzīgas astmas, elpceļu hiperreaktivitātes un alerģijas izplatības tendences, piemēram, ļoti augsta astmas izplatība angļu valodā runājošās valstīs (7).

Alerģiskās slimības, to vidū bronhiālā astma, ir būtiska problēma, īpaši attīstītās valstīs. Virkne epidemioloģisko pētījumu liecina par krasu astmas izplatības pieaugumu (8-10). Piemēram, Japānā kopš 1960. gada astmas izplatība ir palielinājusies no 1,2% līdz 3,14% (11). Īpaši iespaidīgs atsevišķās valstīs ir astmas izplatības pieaugums bērnu vidū (12-15). Tiek lēsts, ka gados jaunu astmas slimnieku ir ievērojami vairāk nekā pusmūža slimnieku.

#### *Mirstība*

Ja smags astmas uzliesmojums netiek diagnosticēts un atbilstoši ārstēts, tas var beigties ar letālu iznākumu. Mirstības pētījumi veikti tikai atsevišķās valstīs, un iegūtie rezultāti nav viennozīmīgi interpretējami. Precīzākie dati par mirstību iegūti, apkopojot *ECRHS* un *ISAAC* pētījumu rezultātus: lielākā mirstība rādītāji novērota Austrālijā un Japānā (attiecīgi 0,86 un 0,73/100 000), bet mazākā Zviedrijā un Somijā (attiecīgi 0,12 un 0,21/100 000 mirušo) (16). Šveicē veiktā pētījumā, kur analizēta mirstība no bronhiālās astmas 1969. un 1993. gadā, novērota mirstības mazināšanās no 4,3 līdz 2,8/100 000 vīriešu un no 2,0 līdz 1,5/100 000 sieviešu populācijā (17). Līdzīga tendence novērota arī Čehijā - no 2,61 līdz 1,58/100 000 cilvēku (18). Savukārt mirstībai Japānā samazinājušies

no 19,5/100 000 1950. gadā līdz 5,0/100 000 1980. gadā un kopš tā laika nav mainījusies (11). Uzskata, ka pasaulē pēdējo desmit gadu laikā, salīdzinot ar 70. un 80. gadiem, kad Jaunzēlandē un Kanādā mirstības palielināšanās tika saistīta ar pārmērīgu īsas darbības  $\beta_2$ -agonista fenoterola lietošanu, mirstība no astmas vairs nepalielinās un tai ir pat tendence mazināties (19, 20).

#### *Astmas sociālekonomiskā ietekme*

Bronhiālā astma neapšaubāmi pasliktina pacientu dzīves kvalitāti un izraisa darbaspēju samazināšanos. Pētījumi liecina par ievērojamiem darba kavējumiem bronhiālās astmas uzliesmojumu dēļ. Pie tam valda uzskats, ka esošie dati neadekvāti zemu vērtē darba kavējumus minētās slimības dēļ. Viens no cēloņiem ir tas, ka darba devējiem drošības dēļ tiek sniegta informācija par akūtām elpceļu infekcijām, nevis hronisku slimību, kas varētu mazināt nodarbināto iespējas konkurēt darba tirgū (21, 22). Ņemot vērā izplatības pieaugumu, astmas uzliesmojumi vēl būtiskāk ietekmē mācību iestāžu apmeklētību bērnu un pusaudžu vidū. 1988. gadā ASV veiktā pētījumā (*National Health Interview Survey*) konstatēja, ka astmas dēļ bērni gada laikā nav apmeklējuši skolu 10,1 mlj dienu, 12,9 mlj reizi apmeklējuši ārstu un 200 tk reizi nonākuši slimnīcā.

Bronhiālās astmas slimniekiem, salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem, straujāk mazinās plaušu funkcija un ir lielāks nāves risks (23, 24). 80. gados dažādās Eiropā un citur pasaulē arvien vairāk pacientu tika hospitalizēti, ko izskaidroja ar astmas izplatības un smaguma pakāpes palielināšanos. Turpretī inhalējamo kortikosteroīdu plašāka lietošana pēdējo desmit gadu laikā samazinājusi hospitalizāciju skaitu, neskatoties uz to, lai gan smagākas astmas formas vērojamas arvien biežāk (25, 26).

Efektīva astmas ārstēšana ne tikai uzlabo indivīda dzīves kvalitāti, bet arī dod lielu labumu sabiedrībai, mazinot tiešos medicīniskos un netiešos slimības izdevumus. Tiešie medicīniskie izdevumi saistīti ar zāļu iegādi, ārstēšanos slimnīcā, vizītiem pie ārsta, un tos aprēķināt ir visumā vienkārši (27). Daudz grūtāk ir saskaitīt netiešos izdevumus, ko veido slimības ekonomiskā ietekme uz indivīda, ģimenes vai sabiedrības dzīvi, piemēram, potenciālo ienākumu negūšana, darbaspēju samazināšanās, invaliditāte vai priekšlaicīga nāve. Astmas uzliesmojumu ārstēšana izmaksā daudz dārgāk nekā kontroles nodrošināšana. Lai gan astmas preventīva ārstēšana daudzos gadījumos šķiet dārga, neārstētas astmas izmaksas galu galā ir vēl lielākas (28-30).

#### *Astmas riska faktori*

Astmas riska faktorus pēc pēdējām *Global Initiative for Asthma (GINA)* vadlīnijām iedala iekšējos (*host*) un vides (*environmental*) faktoros. Pie iekšējiem faktoriem pieder ģenētiskā predispozīcija, elpceļu hiperreaktivitāte, dzimums, vecums un rase. Pie vides faktoriem pieder aeroalerģēni, arodalerģēni, bakteriālās un vīrusu infekcijas, tabakas dūmi, gaisa piesārņojums, uzturs un pacientu sociālekonomiskais stāvoklis. Par nozīmīgākiem astmas riska faktoriem tiek uzskatīti: 1) astma ģimenes anamnēzē; 2) pozitīvas ādas raudzes pret aeroalerģēniem; 3) atkārtots bronhīts pirmos divos mūža gados. Savukārt bronhu hiperreaktivitātes riska faktori ir: 1) atkārtots bronhīts pirmos divos mūža gados; 2) atopiskais dermatīts; 3) sensibilizācija pret aeroalerģēniem (31). Par nozīmīgu neatkarīgu astmas riska faktoru uzskatāms arī persistējošs rinīts gan alerģiskiem, gan nealerģiskiem indivīdiem. Arī bronhu hiperreaktivitāte pacientiem ar rinītu un bez astmas klīniskām izpausmēm sastopama daudz biežāk nekā kontrolgrupā (32, 33).

## *Iekšējie (host) faktori*

### *Ģenētiskā predispozīcija*

Iedzimtības nozīmi pierāda pētījumi, kas apliecina, ka astmas slimnieku bērni ar šo slimību slimo biežāk nekā veselu indivīdu pēcnācēji (34, 35). Monozigotiskie dvīņi ar astmu un citām alergiskām slimībām slimo biežāk nekā dizigotiskie (36). Dažādos pētījumos ģenētisko faktoru ietekme tiek vērtēta kā 35 – 70% (35, 37).

Alerģiskā fenotipa attīstību pašos pamatos nosaka ģenētiskā predispozīcija un apkārtējās vides faktoru mijiedarbība. Nav atklāts viens vai daži gēni, kas būtu tieši atbildīgi par astmas pārmantošanu. Alerģijai un bronhiālajai astmai raksturīgs poligēniskais pārmantošanas tips (35, 37, 38). Astmas attīstība būtībā atkarīga no mijiedarbības starp daudziem “astmu veicinošiem” un “no astmas aizsargājošiem” gēniem un ārējās vides ietekmes.

Ģenētiski tiek pārmantota atopija jeb organisma tendence pārmērīgi daudz sintezēt imunoglobulīnu E (IgE) un bronhu hiperreaktivitāte (39, 40). Ja bērna vecākiem ir polinoze un atopiskais dermatīts, bet nav astmas, tad astmas risks pēcnācējiem nav īpaši palielināts. Savukārt astma vecākiem pat bez polinozes vai atopiskā dermatīta ir nozīmīgs riska faktors tam, ka bērns saslims ar bronhiālo astmu. Ja vecākiem astma kombinējas ar pārējām atopijas izpausmēm, risks, ka arī bērnam būs polinoze vai atopiskais dermatīts, jūtami palielinās (41).

Predispozīciju nosaka virkne gēnu, kas lokalizēti dažādās hromosomās, pie tam dažādām rasēm šo gēnu lokalizācija atšķiras (42). Piemēram, atklāta saistība starp HLA II klases gēniem, T limfocītu receptoru gēniem un spēju sintezēt IgE, atbildot uz kairinājumu ar noteiktiem alergēniem (35, 37). 12q hromosoma glabā informāciju, kas nosaka kopējā IgE koncentrāciju. 11q hromosomā atrodas gēni, kas atbild par augstas afinitātes IgE receptoru (FcεRI) sintēzi. 5q hromosomā atrodas gēnu grupa, kas nosaka citokīnu (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) sintēzi. Savukārt gēniem 14q hromosomā ir nozīme IgE atbildi regulējošo receptoru sintēzē uz T limfocītu virsmas.

Ņemot vērā lielo apkārtējās vides ietekmi uz astmas attīstību un sarežģīto ģenētisko pārmantojamību, astmas ārstēšanā gēnu terapija ir tikai tāla nākotnes perspektīva (43, 44). Pārmaiņas jeb tā sauktais gēnu polimorfisms, kas nosaka  $\beta_2$ -adrenoreceptoru, 5-lipooksigenāzes (5-LO) un LTC<sub>4</sub> sintēzes veidošanos, var būtiski ietekmēt ārstēšanas efektivitāti ar  $\beta_2$ -agonistiem un leukotriēnu metabolisma modulatoriem. Šobrīd nav atklāts ģenētiskais polimorfisms, kas nosaka rezistenci pret glikokortikoidiem (45).

### *Bronhu hiperreaktivitāte*

Gēni, kas atbild par bronhu hiperreaktivitātes rašanos, atrodas 5q hromosomā tuvu lokusam, kas regulē IgE sintēzi (46). Bronhu reaktivitātes noteikšanai ir ārkārtīgi liela nozīme gan astmas diagnostikā, gan profilaksē, jo ir viens no galveniem sindromiem, kas ļauj prognozēt slimības attīstību. Cilvēku, kam ir palielināta bronhu reaktivitāte, ir ievērojami vairāk nekā slimnieku ar astmas simptomiem (2). Tātad lielai daļai šo cilvēku ir asimptomātiska bronhu reaktivitāte, kas parasti saistīta ar paaugstinātu risku saslimt ar bronhiālo astmu (47-49). Noskaidrots, ka bērniem ar asimptomātisku bronhu hiperreaktivitāti sešu gadu laikā bronhiālā astma attīstās 58% gadījumu (50).

### *Dzimums, vecums un rase*

Par dzimuma ietekmi uz bronhiālās astmas attīstību liecina dinamika, kā mainās astmas izplatība dzimumu starpā dažādās vecuma grupās. Bērībā ar astmu biežāk slimo zēni, ko skaidro ar šaurākiem elpceļiem, augstāku bronhu tonusu (51) un augstāku vidējo IgE

koncentrāciju (52). Atšķirības dzimumu starpā izzūd aptuveni 10 gadu vecumā, un turpmāk astmas (īpaši aspirīna astmas) izplatība ir lielāka sieviešu vidū (53, 54). Vecuma nozīmi raksturo fakts, ka pacientiem ar atopisku astmu bieži 12 – 13 gadu vecumā ir remisijas periods. Vidējais remisijas ilgums ir aptuveni 7 – 8 gadi, un atkārtotu astmas paasinājumu parasti novēro 20 gadu vecumā (55, 56). Astmas izplatības un smaguma pakāpes atšķirības dažādu rasu starpā galvenokārt saistītas ar dažādu sociālo stāvokli un atšķirīgas vides ietekmi (57-59).

#### *Vides faktori*

##### *Alerģēni*

Atopija ir spēja pārmērīgi lielā daudzumā sintezēt IgE, atbildot uz apkārtējās vides alergēnu kairinājumu. Telpās nozīmīgākie apkārtējās vides alergēni, kas var veicināt astmas attīstību, ir mājas putekļu ērcītes (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*, *Euroglyphus mainei*), noliktavu ērcītes (*Tyrophagus*, *Glyciphagus*, *Acarus siro*, *Lepidoglyphus* u.c.), mājdzīvnieki (kaķis, suns, grauzēji), prusaki un sēnītes (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Candida*). Ārpus telpām nozīmīgākie alergēni ir sēnītes (*Cladosporium*, *Alternaria*), koku, nezāļu un graudzāļu ziedputekšņi.

Alerģija kā astmas riska faktors atkarīga no pacienta vecuma. Ja sensibilizācija notiek pirmos trīs mūža gados, tad vairumam bērnu turpmāk attīstās bronhiālā astma. Sensibilizācija pēc 10 gadu vecuma saistīta ar pavisam nelielu risku saslimt ar astmu un daudz neatšķiras no astmas varbūtības, kāda ir veseliem bērniem (60). Lai gan atopija ir svarīgs astmas riska faktors, taču tas nav vienīgais un būtiskākais. Kā jau minēts iepriekš, predispozīcija uz astmu un I tipa alergiskām reakcijām tiek pārmantota neatkarīgi. Par atšķirībām liecina fakts, ka agrīna ekspozīcija ar alergēniem gan palielina atopijas risku, bet nav tieši saistīta ar bronhiālās astmas attīstību. Lai gan ziedputekšņi veicina astmas uzliesmojumus, taču nav pierādījumu, ka tie palielinātu astmas attīstības risku (61). Pēc ECRHS datiem saskare ar pelējumsēnītēm ir nozīmīgs smagas bronhiālās astmas riska faktors (62).

##### *Tabakas dūmi*

Mātes smēķēšana grūtniecības laikā un/vai kāda ģimenes locekļa smēķēšana pēc zīdaiņa piedzimšanas palielina astmas un dziļo elpceļu infekcijas risku (63, 64). Lai gan nav pierādījumu, ka smēķēšana pieaugušiem palielina astmas risku, skaidrs, ka tā izraisa straujāku plaušu funkcijas samazināšanos, smagāku astmas gaitu (65), vājāku ārstēšanas efektu (66) un palielina arodastmas attīstības iespēju (67). Novērota smēķēšanas veicinošā ietekme uz sensibilizāciju pret mājas putekļu ērcīšu alergēnu (68). Sensibilizācija pret kaķa alergēnu smēķētājiem astmas slimniekiem saistīta ar straujāku FEV<sub>1</sub> samazināšanos (69). Pasīvā smēķēšana darba vietā pasliktina astmas simptomus un palielina bronhu reaktivitāti (70).

##### *Gaisa piesārņojums un arodfaktori*

Pierādīts, ka gaisa piesārņojums izraisa astmas uzliesmojumus (71). Gaisa piesārņojums ar ozonu, slāpekļa oksīdiem un skābju aerosoliem var kļūt par astmas palaidējfaktoru, lai gan līdz šim veiktie pētījumi neļauj izdarīt noteiktus secinājumus (72). Viens no veicinošiem mehānismiem var būt ziedputekšņu alergēnu piesaistīšanās uz dīzeļdzinēju izplūdes gāzu daļiņu virsmas. Tādā veidā gaisa piesārņojuma daļiņas kļūst par alergēnu nesējiem un veicina to labāku depoziciju plaušās (73-75). Telpās gaisa piesārņojumu izraisa gāzes plītis, krāsnis, kas tiek kurinātas ar malku, ogleņiem vai petroleju, dažādi

materiāli, kas tiek izmantoti māju siltināšanai vai mājturības priekšmetu ražošanā, un izdala gaistošas vielas (formaldehīdu) (76). Astmas rašanos un uzliesmojumus var provocēt arī virkne neorganisku un organisku vielu, ar ko pacients saskaras darbā (77, 78).

#### *Elpceļu infekcijas*

Elpceļu infekcijas var gan palielināt, gan samazināt astmas risku un izraisīt slimības uzliesmojumu (79). Respiratoriski sincitiālais (RSV) un paragripas vīruss provocē lielāko daļu elpceļu infekciju un obstrukciju zīdaiņiem. Rinovīruss provocē astmas uzliesmojumus vecākiem bērniem un pieaugušiem (80). Pastāv aizdomas, ka smaga RSV infekcija palielina astmas un alerģijas risku nākotnē (81-83). Vairāki lieli pētījumi Vācijā un ASV liecina, ka tādi faktori kā biežas akūtas elpceļu infekcijas (84), bērnam daudz brāļu un māsu, bērnudārza apmeklēšana (85) mazina astmas attīstības risku (86). Šobrīd nav skaidra priekšstata par vakcinācijas ietekmi uz astmas un alerģijas attīstības risku (87).

Viena no vadošām hipotēzēm par astmas un alerģijas biežuma palielināšanās cēloņiem ir tā sauktā higiēnas hipotēze, kas proponē higiēnas uzlabošanās un dabiskajā vidē cirkulējošo infekciju samazināšanos kā vienu no galveniem alerģijas izplatīšanās iemesliem. Iespējams, ka alerģizāciju nosaka orofekālās infekcijas biežuma mazināšanās, saskares mazināšanās ar mājdzīvniekiem un pārmaiņas zarnu mikroflorā (88-91). Higiēnas hipotēzi apstiprina novērojumi, ka bērniem no kuplākas ģimenes, ar kopīgu guļamistabu un suni mājās alerģiskas slimības novēro retāk (92).

#### **Klasifikācija**

Saskaņā ar pēdējām Globālās astmas iniciatīvas (*GINA*) vadlīnijām astmu klasificē pēc smaguma pakāpes. Jaunākā klasifikācija balstās ne tikai uz sākotnējo astmas smaguma pakāpes noteikšanu pēc klīniskiem simptomiem un plaušu funkcijas raksturlielumiem (sk. 1. tab.), bet arī pēc ārstēšanas efektivitātes (sk. 2. tab.) (93). Ja pacientam ir kaut vai viens kritērijs, kas atbilst smagākai astmas pakāpei nekā pārējie, astmas smaguma pakāpe diagnozē tiek noteikta atbilstoši šim kritērijam.

##### **1. tabula. Astmas klasifikācija pēc smaguma pakāpes pirms ārstēšanas sākšanas**

<b>1. SOLIS: intermitējoša</b>
Simptomi retāk nekā vienu reizi nedēļā Īsi uzliesmojumi $FEV_1 \geq 80\%$ no normas vai $PEF \geq 80\%$ no individuāli labākā $PEF$ vai $FEV_1$ variabilitāte $< 20\%$
<b>2. SOLIS: viegla persistējoša</b>
Simptomi biežāk nekā reizi nedēļā, bet retāk nekā reizi dienā Uzliesmojumi var traucēt ikdienas darbu un naktsmieru Nakts simptomi ne biežāk kā divas reizes mēnesī $FEV_1 \geq 80\%$ no normas vai $PEF \geq 80\%$ no individuāli labākā $PEF$ vai $FEV_1$ variabilitāte $20 - 30\%$
<b>3. SOLIS: vidēji smaga persistējoša</b>
Simptomi katru dienu Uzliesmojumi var traucēt ikdienas darbu un naktsmieru Nakts simptomi vairāk nekā vienu reizi nedēļā $FEV_1 60 - 80\%$ no normas vai $PEF 60 - 80\%$ no individuāli labākā $PEF$ vai $FEV_1$ variabilitāte $> 30\%$
<b>4. SOLIS: smaga persistējoša</b>

Simptomi katru dienu Bieži uzliesmojumi Bieži nakts simptomi Ierobežota fiziskā aktivitāte $FEV_1 \leq 60\%$ no normas vai $PEF \leq 60\%$ no individuāli labākā $PEF$ vai $FEV_1$ variabilitāte $> 30\%$
--

Ja pacients, kura astma pēc klīniskiem un plaušu funkcijas raksturlielumiem atbilst vieglai persistējošai astmai, astmas kontroles sasniegšanai tiek ārstēts kā pacients ar vidēji smagu persistējošu astmu, astmas smaguma pakāpe tiek klasificēta par vidēji smagu. Sasniedzot klīnisku remisiju, terapiju pakāpeniski var mazināt un attiecīgi mainīsies pacienta astmas smaguma pakāpe.

**2. tabula. Astmas smaguma pakāpes klasifikācija pēc ārstēšanas soļa un terapijas efektivitātes**

	Ārstēšanas solis		
	1. solis	2. solis	3. solis
Smaguma pakāpe pašreizējā ārstēšanas režīmā	Astmas smaguma pakāpe		
Intermitējoša	Intermitējoša	Viegla persistējoša	Vidēji smaga persistējoša
Viegla persistējoša	Viegla persistējoša	Vidēji smaga persistējoša	Smaga persistējoša
Vidēji smaga persistējoša	Vidēji smaga persistējoša	Smaga persistējoša	Smaga persistējoša
Smaga persistējoša	Smaga persistējoša	Smaga persistējoša	Smaga persistējoša

**Patoloģija un patfizioloģija**

*Hronisks iekaisums un pārstrukturēšanās*

Gadu desmitiem informācija par bronhiālai astmai raksturīgām morfoloģiskām pārmaiņām tika iegūta, pētot autopsijas materiālu pacientiem, kas miruši no astmas uzliesmojuma. Makroskopiski šiem pacientiem raksturīga gan lielo, gan mazo bronhu aizsprostošanās ar biežām, stāipīgām krēpām. Mikroskopiski atrodamas iekaisuma pazīmes, piemēram, bronhu sienas infitrācija ar eozinofiliem leukocītiem un limfocītiem, vazodilatācija, tūska un epitēlija deskvamācija (94).

Bronhiālai astmai raksturīga arī tā sauktā elpceļu pārstrukturēšanās (*airway remodeling*), kas ietver bronhu gludo muskuļu hipertrofiju, jaunu asinsvadu veidošanos (neovaskularizāciju), kausšūnu skaita palielināšanos elpceļos un kolagēna depoziciju zem epitēlija bazālās membrānas jeb bazālās membrānas sabiezēšanu (95-98). Pārstrukturēšanās dēļ palielinās bronhu sieniņas biezums, veicinot elpceļu obstrukciju (99).

Subepitēliālās fibrozes pamatā ir fibronektīna, tenascīna un I, III un IV tipa kolagēna izgulsnēšanās zem epitēlija esošā *lamina reticularis* (100). Gludo muskuļu hipertrofija saistīta ar slāņa biezuma palielināšanos. Galvenais mehānisms saistīts ar miocītu migrāciju bazālās membrānas virzienā, veidojot miocītu kolonijas ārpus sākotnējā gludo muskuļu slāņa. Savukārt kolagēna depozicija zem epitēlija matrices, iespējams, saistīta ar kompensatorisku reakciju, kas kavē gludo muskuļu kontrakcijas un gļotādas kroku veidošanos bronhu lūmenā (101-104). Pārstrukturēšanās tiešie cēloņi nav skaidri. Pastāv norādes, ka procesu nosaka virkne citokīnu IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-13, augšanas faktori, piemēram, transformējošais augšanas faktors-β (TGF-β), insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1, epidermālais augšanas faktors (EGF), triptāze un arī leukotriēni (105).

Pārskatot publikācijas, rodas iespaids, ka pārstrukturēšanās astmas slimnieku bronhos attīstās ļoti agri, jau pirms pirmām slimības klīniskām izpausmēm. Pārstrukturēšanās pazīmes atrodamas pacientiem ar alerģisku rinītu vai intermitējošu nesenu atklātu astmu (106-108). Histoloģiskie un histokīmiskie pētījumi pierādījuši, ka pārstrukturēšanās saistīta ar CD4+ T limfocītu aktivāciju un korelē ar objektīviem iekaisuma aktivitātes raksturlielumiem eozinofilo leukocītu skaitu, kopējo iekaisumšūnu skaitu bronhu gļotādā un bronhu hiperreaktivāti (107, 109-111). Pārstrukturēšanās nav atkarīga no slimības ilguma, bet atspoguļo klīnisko un funkcionālo slimības smaguma pakāpi (97).

Bronhiālās astmas patoģenēze ir ārkārtīgi sarežģīta, un tās pamatā, kā jau agrāk minēts, ir hronisks persistējošs iekaisums. Bronhiālās astmas slimniekiem raksturīga T limfocītu infiltrācija bronhu gļotādā (112-114). Pētot dzīvnieku modeļus, atklāti divi T limfocītu apakštipi Th<sub>1</sub> un Th<sub>2</sub>, kas arī nosaka, kāda imūnatbildes forma dominēs konkrētā gadījumā (115). Imūnatbildes pāreja no indiferentā Th<sub>0</sub> apakštipa uz Th<sub>1</sub> vai Th<sub>2</sub> apakštipu notiek jau intrauterīnās attīstības periodā un pirmo mēnešu laikā pēc bērna piedzimšanas, mijiedarbojoties ārējās vides un iedzimtības faktoriem. Th<sub>1</sub> šūnas sintezē interleikīnu-2 (IL-2) un interferonu- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), nosakot klasiskās imūnatbildes reakcijas pret intracelulāriem mikroorganismiem un vēlīnā tipa alerģiskās reakcijas. Turpretī Th<sub>2</sub> šūnas alerģēnu ietekmē izdala IL-4 un IL-5, kas savukārt veicina alerģiska iekaisuma attīstību un IgE sintēzi (116). Diferencētas imūnsistēmas gadījumā atopiskam indivīdam atbildes tips atkarīgs no antigēna un viens no imūnatbildes tiptiem neaizkavē otra tipa imūnreakcijas attīstību (117).

Elpceļu antigēnprezentējošās dendrītiskās šūnas jeb epitēlija makrofāgi, saskaroties ar antigēnu (alerģēnu), izdala citokīnu IL-1, nosakot T limfocītu proliferāciju. Bez tam dendrītiskās šūnas sašķel antigenus un prezentē to Th<sub>0</sub> limfocītiem pirmreizējas vai Th<sub>2</sub> limfocītiem reģionālos limfmezglos atkārtotas ekspozīcijas laikā. Th<sub>2</sub> šūnas savukārt izdala bioloģiski aktīvas vielas, kas nodrošina turpmāko alerģiskās reakcijas kaskādes norisi. Th<sub>2</sub> limfocīti izdala granulocītu makrofāgu kolonijas stimulējošo faktoru (GM-CSF), IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, audzēja nekrozes faktoru- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), kas koordinē turpmāko alerģiskā iekaisuma norisi (112, 118). IL-4 un IL-13, galvenokārt iedarbojoties uz B limfocītiem, veicina IgE sintezēšanos šajās šūnās. Savukārt GM-CSF un IL-5 veicina iekaisumšūnu, tajā skaitā eozinofilo leukocītu diferencēšanos, aktivāciju un apoptozes aizkavēšanos (119, 120).

Klasiski tūlītējās alerģiskās reakcijas patoģenēzē galvenā nozīme ir tuklām šūnām. IgE piesaistīšanās pie augstas afinitātes IgE receptoriem (Fc $\epsilon$ RI) un "tiltu" veidošanās starp divām uz tuklās šūnas virsmas piesaistītām IgE molekulām izraisa mastocītu degranulāciju. Nozīmīgākie tuklo šūnu mediatori, kas izdalās šūnstarpu telpā, ir histamīns, leukotriēni, prostaglandīni, kinīni, heparīns un TAF, kas provocē klasiski aprakstītās reakcijas bronhos: gludo muskuļu spazmu, tūsku un gļotu hipersekreciju (121).

Citokīnu iedarbības dēļ bronhu gļotādā notiek aktivētu eozinofilo leukocītu, CD4+ limfocītu un tuklo šūnu infiltrācija, kas raksturīga vēlīnai alerģiskai reakcijai. GM-CSF, IL-3 un IL-5 veicina eozinofilo leukocītu proliferāciju un nobriešanu kaulu smadzenēs. Eozinofilo leukocītu migrāciju no asinsvadiem nosaka hemotakses faktori, piemēram, eotaksīns un RANTES (122, 123). Izkļūšanu caur asinsvadu sienu nodrošina adhēzijas molekulas uz endotēlija virsmas (intercelulārās adhēzijas molekulas – ICAM-1, vaskulārās adhēzijas molekulas – VCAM-1) un šūnu virsmas receptori (Mac-1, LFA-1,

VLA-1), kas nodrošina šūnu pieķeršanos endotēlijam un migrāciju cauri asinsvadu sienai uz iekaisuma perēkli (124-127). Tāpēc bronhu gļotādas biopsijā astmas slimniekiem iespējams atrast aktivētu eozinofilo leukocītu infiltrāciju (112). Par adhēzijas molekulu nozīmi liecina fakts, ka ģenētiski modificētām ICAM-1 negatīvām pelēm pēc provokācijas ar alergēnu eozinofilo leukocītu infiltrācija, T limfocītu aktivācija un bronhu hiperreaktivitāte ir mazāka nekā parastām pelēm (128).

Aktivējoties eozinofiliem leukocītiem, izdalās granulas, kas satur virkni citokīnu, mediatoru (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub> un TAF) un toksisko olbaltumu (eozinofilo leukocītu katjoniskais proteīns - ECP, galvenais bāziskais proteīns - MBP, eozinofilo leukocītu neitrotoksīns - EDN), kam ir būtiska nozīme bronhiālās astmas patoģenēzē (129). Prostaglandīni un leukotriēni nosaka bronhu gludo muskuļu spazmu un gļotu hipersekreciju. Turpretī ECP atspoguļo eozinofilo leukocītu aktivācijas pakāpi un tiek izmantots to aktivitātes vērtēšanai. Toksiskie olbaltumi, brīvie radikāļi izraisa audu bojājumu iekaisuma vietā (130).

Lai gan eozinofilo leukocītu infiltrācija tiek uzskatīta par vienu no svarīgākām bronhiālās astmas iezīmēm, pēdējo gadu pētījumi liecina par neitrofilo leukocītu nozīmi šās slimības patoģenēzē (131). Neitrofilo leukocītu infiltrācija raksturīga akūtam astmas uzliesmojumam (132-135), smagai persistējošai bronhiālai astmai (136,137) un smēķējošiem astmas slimniekiem (138,139). Savukārt tādas bioloģiski aktīvas vielas kā IL-8, LTB<sub>4</sub>, GM-CSF, TNF- $\alpha$  piesaista neitrofilos leukocītus iekaisuma vietai un aizkavē to apoptozi (140). Pierādīts, ka dažādas etioloģijas elpceļu epitēlija bojājums saistīts ar IL-8 sintēzes palielināšanos (141-143).

Neitrofilie leukocīti ir dominējošās šūnas pēkšņa akūta fatāla astmas uzliesmojuma gadījumā (144). Akūta vīrusinfekcija veicina neitrofilo leukocītu skaita, IL-8 un ECP aktivitātes palielināšanos astmas slimnieku krēpās (133). Pēc citu pētījumu datiem, smags astmas uzliesmojums (*status asthmaticus*) izpaužas ar palielinātu eozinofilo un neitrofilo leukocītu infiltrāciju, palielinātu ECP, neitrofilo leukocītu elastāzes un IL-8 aktivitāti BAL šķīdumā un ierosinātās krēpās. Šāds iekaisuma patoģenēzes neviendabīgums būtiski ietekmē ārstēšanas efektivitāti ar kortikosteroīdiem (134, 145, 146). Ir dati, ka *in vitro* aktivēti neitrofilie leukocīti veicina bronhu hiperreaktivitātes attīstību (147).

#### *Leikotriēnu metabolisms un fizioloģiskie efekti*

Jau 1938. gadā austrālieši *Kellaway* un *Trethewie* atklāja, ka tā saucamā lēni reaģējošā anafilaktiskā viela izraisa spēcīgas tievās zarnas gludās muskulatūras kontrakcijas jūras cūciņām (148). Tikai 70. gadu beigās noskaidrojās, ka lēni reaģējošā anafilaktiskā viela ir arahidonskābes metabolisma produktu maisījums. Leikotriēni *in vivo* sintezējas eozinofilos leukocītos, tuklās šūnās, makrofāgos un bazofilos leukocītos. Aktivējoties fosfolipāzei A<sub>2</sub>, no šūnas membrānas lipīdu dubultslāņa atšķēlas arahidonskābes molekulas, kas oksidācijas ceļā pārveidojas par LTA<sub>4</sub>. LTA<sub>4</sub> ir nestabils savienojums un pārveidojas divos vielmaiņas produktos. Neitrofilos leukocītos veidojas LTB<sub>4</sub>, kas lielā mērā nosaka leukocītu migrāciju un aktivāciju iekaisuma vietā. LTA<sub>4</sub>, savienojoties ar glutationu, rodas LTC<sub>4</sub>, kas savukārt turpmāk metabolizējas par LTD<sub>4</sub> un LTE<sub>4</sub> (149-151). Vielmaiņa notiek ļoti ātri, un plaušās uzkrājas galaprodukts - LTE<sub>4</sub>. Leikotriēnu iedarbība notiek, tiem savienojoties ar specifiskiem receptoriem uz šūnu virsmas. Izšķir vismaz divus receptoru apakštipus CysLT<sub>1</sub>, kas lokalizējas baronu muskuļos, un CysLT<sub>2</sub>, kas atrasti plaušu vēnu gludajos muskuļos un endotēlijā (152,153). LTC<sub>4</sub> un LTD<sub>4</sub> ir vieni no spēcīgākajiem dabā sastopamiem bronhokonstriktoriem un gļotu sekrecijas

provocētājiem, kas ir 100 – 10 000 reižu spēcīgāki par histamīnu un acetilholīnu (154). Cisteinilleikotriēni stimulē arī iekaisumšūnu, īpaši eozinofilo leukocītu infiltrāciju (155, 156). LTD<sub>4</sub> veicina gludo muskuļu proliferāciju ar epidermālā augšanas faktora starpniecību un, domājams, ir viens no mediatoriem, kas nosaka elpceļu pārstrukturēšanos (157, 158).

### ***Iekaisuma aktivitātes kontroles metodes***

#### *Astmas klīniskie simptomi*

Klīniskie simptomi un ārējās elpošanas rādītāji nav labākie raksturlielumi pēc kuriem vērtēt iekaisuma aktivitāti, jo pacientiem, kam nav astmas simptomu un plaušu funkcija ir normas robežās, bieži ir slēpts persistējošs alerģisks iekaisums. Tipisks piemērs ir pacienti ar alerģisku rinītu, kuriem agrāk nav novēroti astmas simptomi. Pacientiem ar sezonālu alerģisku rinītu un bronhu hiperreaktivitāti krēpās ir vairāk eozinofilo leukocītu, aktivētu eozinofilo leukocītu jeb EG2+ šūnu vai ir lielāka ECP aktivitāte nekā pacientiem bez palielinātas bronhu reaktivitātes (159, 160). Daļai pacientu ar alerģisku rinītu vai augšējo elpceļu slimību ir paaugstināta bronhu reaktivitāte (161, 162). Citā pētījumā pacientiem ar persistējošu alerģisku rinītu un pat klīniski veselīgiem pacientiem ar sensibilizāciju pret *D. pteronyssinus* vai pat pārtikas alerģēniem atrod paaugstinātu bronhu reaktivitāti, eozinofilo leukocītu skaitu un ECP aktivitāti krēpās nekā veselīgiem indivīdiem (163, 164). Iedarbojoties uz pacientu ar nelielu alerģēnu devu, iespējams iegūt subklīnisku iekaisumu bez klīniskām slimības izpausmēm, kurš netieši liecina par klīnisko simptomu novērtēšanas neprecizitāti iekaisuma aktivitātes kontrolē (165).

Specifiskā bronhoprovokācija ar alerģēnu pacientiem ar alerģisku rinītu, bet bez bronhiālās astmas izpausmēm anamnēzē bronhu gļotādā izraisa eozinofilo leukocītu infiltrāciju tāpat kā bronhiālās astmas slimniekiem. Iespējams, ka klīniskās slimības izpausmes saistītas ar lokālām īpatnībām astmas slimnieku elpceļos un kvantitatīvām atšķirībām alerģiskā iekaisuma norisē (166). Daļai pacientu, kam, ārstējot ar kortikosteroīdiem, sasniegta astmas remisija, bronhu gļotādā, īpaši sīkos bronhos, atrodams persistējošs iekaisums un bronhu hiperreaktivitāte (167-170). Pacientiem ar vidēji smagu vai smagu astmu, par spīti veiksmīgai simptomātiskai ārstēšanai vai pat optimālai iekaisuma kontrolei, bronhu reaktivitāte normalizējas reti (171).

#### *Plaušu funkcijas raksturlielumi*

Iekaisums un bronhu pārstrukturēšanās notiek visā bronhu kokā, arī sīkos bronhos, kuru diametrs ir < 2 mm (172). Plaušu funkcijas raksturlielumi, to vidū forsētās izelpas tilpums pirmā sekundē (FEV<sub>1</sub>), forsētā vitālā kapacitāte (FVC), Tifno indekss (FEV<sub>1</sub>%VC) pārsvarā liecina par lielo un vidējo elpceļu caurejamību. Funkcijas raksturlielumi, kas tuvāk raksturo sīko un vidējo bronhu caurejamību, ir maksimālais plūsmas ātrums izelpas divās vidējās ceturtdaļās (FEF<sub>25-75%</sub>) un maksimālās plūsmas ātrums brīdī, kad plaušās atlicis 50% un 25% izelpojamā gaisa (attiecīgi MEF<sub>50</sub> un MEF<sub>25</sub>). Taču šie lielumi mainās atkarā no obstrukcijas pakāpes un veselo cilvēku vidū ir ļoti variabli, tādēļ joprojām nav noskaidrotas to normas robežas (173). Šobrīd nav tādas funkcionālas izmeklēšanas metodes, kas ļautu pietiekami precīzi klīniskā praksē novērtēt obstrukciju perifēriskos bronhos. Pēdējo gadu publikācijās pārmaiņas sīkajos elpceļos iesaka vizualizēt ar augstas izšķirtspējas DT palīdzību izelpas laikā, kas ļauj ieraudzīt hiperinflāciju (*air trapping*) segmentos, kuru pievadošie bronhi ir nosprostoti ar bronhu gļotādas tūsku un krēpām (174, 175).

Pacientiem ar normāliem ārējās elpošanas rādītājiem nav izslēgta persistējoša obstrukcija neliela diametra bronhos. Astmas simptomu trūkums un normāla plaušu funkcija neizslēdz iekaisumu bronhu gļotādā (176). Lai gan labu klīnisko efektu var iegūt un mirstības risku samazināt, lietojot nelielu inhalējamo kortikosteroīdu devu, vairākos pētījumos atklājusies suboptimāla astmas simptomu un iekaisuma kontrole pat lielas devas lietošanas gadījumā (30, 177, 178).

#### *Bronhu biopsija*

Ar šo metodi iespējams novērtēt iekaisumu tieši bronhu gļotādā. Vairums agrāko histoloģisko pētījumu, sākot no 60. gadiem, balstās uz autopsijas vai pēcoperācijas materiāla izpēti (144, 172, 179-181). Pēdējos gados par informatīvu metodi iekaisuma aktivitātes kontrolei tiek uzskatīta bronhu gļotādas vai transbronhiāla plaušu biopsija (TBPB) fibrobronhoskopijas laikā ar sekojošu iegūtā materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Loģisks ir secinājums, ka iekaisuma kontrole biopsijas materiālā vislabāk atspoguļo arī ārstēšanas ietekmi uz iekaisuma aktivitāti. Minēto apgalvojumu apstiprina fakts, ka bronhu gļotādas biopsijā eozinofilo leukocītu skaits korelē ar plaušu funkcijas raksturlielumiem (182). Dominējošās šūnas bronhu gļotādas biopsijas materiālā ir T limfocīti. Turpretī eozinofīlie leukocīti ir šūnas, kas no asinsvadiem caur bronhu sienu migrē lūmena virzienā un vienlīdz bieži sastopamas gan biopsijas materiālā, gan BAL šķīdumā, gan ierosinātās krēpās.

Šīs manipulācijas ir invazīvas, un īpaši transbronhiāla biopsija saistīta ar nevēlamu komplikāciju (asiņošana, pneimotorakss) risku. Bronhu gļotādas biopsija ļauj iegūt materiālu histoloģiskai izmeklēšanai tikai no liela diametra bronhu gļotādas un zemgļotādas, turpretī dziļākiem slāņiem parasti piekļūt nav iespējams (183). TBPB ļauj iegūt materiālu no sīkiem bronhiem, to iekšējo un ārējo sienas daļu kopā ar apkārtējiem plaušu parenhīmas audiem, bet, kā jau iepriekš minēts, šī metode saistīta ar bīstamām komplikācijām.

Ņemot vērā šīs komplikācijas, astmas iekaisuma kontrolei tiek izmantoti tādi neinvazīvi iekaisuma aktivitātes raksturlielumi kā nespecifiskā bronhu reaktivitāte, NO koncentrācijas noteikšana izelpotā gaisā, eozinofilo leukocītu skaita vai aktivitātes rādītāju (EG2+ eozinofīlie leukocīti, ECP) noteikšana BAL, ierosinātās krēpās vai asinīs. Bronhu gļotādas biopsija, BAL un ierosinātās krēpas atspoguļo dažādas iekaisuma lokalizācijas vietas. Biopsijas analīze atspoguļo iekaisumu bronhu sienā, savukārt BAL un ierosinātās krēpas – tā saukto lūmena iekaisumu. Neviena no iekaisuma izpēti metodēm nav ideāla, un ar to palīdzību iegūtā informācija papildina cita citu.

#### *Nespecifiskā bronhu reaktivitāte*

Nespecifiskā bronhu reaktivitāte ir viens no nozīmīgākiem astmas simptomiem, kas liecina par elpceļu nestabilitāti. Elpceļu hiperreaktivitāte izpaužas ar pārmērīgi izteiktu bronhospastisku reakciju pret dažādiem samērā nenozīmīgiem kairinātājiem (fizisku slodzi, aukstu gaisu, kairinošām vielām, mediatoriem, acetilholīnu, histamīnu, leukotriēniem).

Viens no noteicošiem faktoriem, kas nosaka hiperreaktivitāti, ir persistējošs iekaisums elpceļos (164). Alerģēna ekspozīcija izraisa iekaisuma, galvenokārt eozinofilo leukocītu aktivāciju, un rezultātā palielinās bronhu reaktivitāte (184, 185). Eksperimentāla rinovīrusu infekcija astmas slimniekiem provocē eozinofilo leukocītu skaita un ECP koncentrācijas palielināšanos ar sekojošu bronhu reaktivitātes pieaugumu (186). Tāpat vīrusinfekcijas provocē IFN- $\gamma$  sintēzi, tuklo šūnu infiltrāciju un iekaisuma mediatoru

izdalīšanos (187, 188). Eksperimentos novērots, ka pēc IL-4 un IL-5 inhalācijas pieaug eozinofilo leukocītu skaits un palielinās bronhu reaktivitāte (189). Pacientiem ar augstu IgE koncentrāciju biežāk novēro bronhu hiperreaktivitāti (190). Kopumā bronhu hiperreaktivitāte raksturīga pacientiem, kam ir Th<sub>2</sub> imūnās sistēmas atbildes tips (191). Taču, par spīti pārliecinošiem pierādījumiem par iekaisuma nozīmi, bronhu hiperreaktivitātes saistība ar iekaisumu elpceļos nav pilnībā izprasta. Bronhu hiperreaktivitāte novērota pacientiem, kam ar dažādām izmeklēšanas metodēm neizdodas atrast iekaisuma pazīmes bronhu sienā (192). Savukārt iekaisums elpceļos ne vienmēr izraisa bronhu hiperreaktivitāti (193).

Lai gan tiek uzskatīts, ka hiperreaktivitāti pārsvarā nosaka iekaisums bronhu gļotādā, visticamāk, ka hiperreaktivitāte nav tikai iekaisuma sekas, kā uzskatīja agrāk. Netieši par kombinētu bronhu hiperreaktivitātes izcelsmi liecina pētījumi ar dzīvniekiem, kam ar specifiskas imunizācijas palīdzību elpceļos izdodas izraisīt tikai akūtu alerģisku iekaisumu un salīdzinoši vieglu hiperreaktivitāti, bet līdz šim nav izdevies ierosināt pārstrukturēšanos un hronisku persistējošu iekaisumu (194).

Domājams, ka vismaz daļēji bronhu hiperreaktivitāte saistīta ar elpceļu pārstrukturēšanos un bronhu diametru (192, 195-197). Astmas slimniekiem bronhu siena ir ievērojami biezāka nekā veseliem cilvēkiem. To nosaka gļotādas tūska, kolagēna depozicija zem epitēlija, gļotu dziedzeru hipertrofija, gludo muskuļu hiperplāzija un hipertrofija. Ārstēšana ar inhalējamiem kortikosteroīdiem mazina bronhu reaktivitāti, novēršot iekaisumu, bet turpmāk reaktivitāte mazinās uz pārstrukturēšanās regresijas fona (198). Par šo saistību liecina fakts, ka bronhu hiperreaktivitāte klīniskos pētījumos korelē ar vienu no noteicošām pārstrukturēšanās komponentēm – bazālās membrānas biezumu (107). Tomēr arī bazālās membrānas biezums nav būtiskākais bronhu reaktivitātes attīstības faktors. Pēdējos gados arī klīniskā praksē tiek izdalīta jauna nozoloģiska vienība jeb tā sauktais eozinofīlais bronhīts, kam morfoloģiski bronhu sienā raksturīgas pilnīgi tādas pašas pārmaiņas kā bronhiālai astmai, ieskaitot eozinofilo leukocītu infiltrāciju un bazālās membrānas sabiezēšanu, turpretī nav raksturīga bronhu hiperreaktivitāte.

Iekaisuma izraisītā bronhu gļotādas tūska, šūnu infiltrācija un asinsvadu pilnasinība nosaka izteiktāku elpceļu lūmena (bronhu diametra) mazināšanos bronhokonstrikcijas dēļ (99, 199). Jo šaurāks ir sākotnējais bronhu lūmens, jo nozīmīgāku obstrukciju izraisa bronhospastiska reakcija. Tāpēc vienādi izteikta bronhospastiska reakcija lielāka sākotnējā bronhu lūmena gadījumā izraisa mazāku obstrukciju nekā mazāka sākotnējā kalibra gadījumā. Nedrīkst aizmirst, ka nebūt ne mazāk nozīmīgs bronhu obstrukciju mazinošs faktors ir plaušu elastīgais karkass. Elastīgā karkasa noārdīšanās plaušu parenhīmā emfizēmas gadījumā un elastīna un skrimšļa struktūru noārdīšanās bronhu sienā būtiski veicina bronhu obstrukciju (102, 200).

Viena no elpceļu pārstrukturēšanās izpausmēm ir bronhu gludo muskuļu hipertrofija un hiperplāzija (201). Iespējams, ka hiperplastisko pārmaiņu dēļ astmas slimniekiem gludie muskuļi spēj sarauties ar lielāku spēku nekā veseliem indivīdiem, izraisot pārmērīgu elpceļu sašaurināšanos (101, 202, 203). Novērots, ka sensibilizācijas ietekmē, kas izraisa pārmaiņas muskuļšķiedru bioķīmiskajā struktūrā, pieaug bronhu gludo muskuļu saraušanās spēja un ātrums (204). Fizioloģiski muskuļu kontrakcijām seko gludās muskulatūras tonusa mazināšanās, taču šis mehānisms var darboties mazāk efektīvi, ja kontrakcijas ātrums ir palielināts (205). Sensibilizētiem bronhu muskuļiem raksturīga

kontrakcijas reakcija, atbildot uz iestiepumu. Klīniskā praksē tas izpaužas ar bronhu spazmu pēc vairākām dziļām ieelpām (206).

Minētie pētījumi liek domāt par kādu specifisku procesu, kas norisinās astmas slimnieka bronhu gludos muskuļos un tieši atbild par bronhu hiperreaktivitātes attīstību. Daudzsološi rezultāti bronhu hiperreaktivitātes izpratnē sasniegti tieši pēdējos gados, salīdzinot biopsijas materiālu pacientiem ar eozinofilo bronhītu un bronhiālo astmu. Pētījumu rezultāti ļauj secināt, ka bronhu hiperreaktivitātes cēlonis pacientiem ar bronhiālo astmu, iespējams, ir saistīts ar tuklo šūnu infiltrāciju bronhu gludā muskulatūrā jeb tā saukto tuklo šūnu miozītu, ko nenovēro pacientiem ar eozinofilo bronhītu. Būtībā tuklo šūnu lokalizācijas atšķirības ir vienīgās atklātās morfoloģiskās atšķirības, kas novērotas starp šīm divām nozoloģiskām vienībām. Savukārt bronhu hiperreaktivitātes un mainīgas elpceļu obstrukcijas trūkums ir vienīgās klīniskās atšķirības, kas atšķir eozinofilo bronhītu no bronhiālās astmas (207).

Elpceļu hiperreaktivitāti vērtē, veicot bronhoprovokācijas testus ar metaholīnu, histamīnu, hipertensīviem šķīdumiem, ciklisko aminomonofosfātu (cAMF) vai fizisku slodzi (208, 209). Provokācija ar metaholīnu ir visplašāk lietotais tests bronhu reaktivitātes vērtēšanai un atspoguļo acetilholīna iedarbību uz gludo muskuļu  $M_3$  muskarīnerģiskiem receptoriem. Metaholīns, aktivējot  $M_3$  receptorus, izraisa  $Ca^{2+}$  atbrīvošanos gludo muskuļu šūnās un miofibrillu kontrakciju (210, 211). Bronhu reaktivitātes novērtēšana ar metaholīnu ir jutīgāka un labāk atspoguļo astmas smaguma pakāpi nekā provokācijas tests ar cAMF. (212) Bronhoprovokācija ar cAMF labāk atspoguļo kortikosteroīdu vai alergēnu ekspozīcijas mazināšanas terapeitisko efektu nekā provokācija ar histamīnu vai metaholīnu (213). Savukārt vienā no nesenu publicētiem pētījumiem bronhoprovokācija ar hipertensīvo šķīdumu ļāva labāk paredzēt bronhiālās astmas uzliesmojumu pēc inhalējamo kortikosteroīdu devas samazināšanas, nekā to varēja izdarīt, provocējot pacientus ar metaholīnu.

Bronhu reaktivitāti iespējams izmantot par papildkritēriju inhalējamo glikokortikoīdu devas izvēlei, kas krietni uzlabo astmas kontroli (retāki astmas uzliesmojumi) un ārējās elpošanas raksturlielumus. Bronhu reaktivitātes mazināšanās novērtēšana papildus līdzšinējiem astmas kontroles klīniskiem un plaušu funkcijas raksturlielumiem, un inhalējamo kortikosteroīdu devas koriģēšana atbilstoši šiem kritērijiem ļauj sasniegt ne mazāk nozīmīgu mērķi - pārstrukturēšanās regresiju (214).

#### *Eozinofilija bronhoalveolārā lavāžā*

BAL tiek uzskatīta par metodi, kas astmas gadījumā atspoguļo iekaisumu distālo bronhu un alveolu lūmenā. Par spīti optimālai lokalizācijai, BAL veikšanai nepieciešama invazīva manipulācija – fibrobronhoskopija, kas varētu būt grūti panesama pacientiem ar smagu bronhiālo astmu. Metode atspoguļo procesu, kas noris galvenokārt alveolās, turpretī bronhiālā astma ir bronhu koka, nevis plaušu parenhīmas slimība.

Pētījumos diemžēl nav novērota cieša korelācija starp iekaisuma aktivitātes raksturlielumiem BAL šķīdumā un bronhu biopsijā (215). Turpretī eozinofilo leukocītu un CD4+ T limfocītu skaits BAL šķīdumā labi korelē ar iekaisuma aktivitātes rādītājiem ierosinātās krēpās (216). Pārskatot pētījumu datus, ne vienmēr diferencētā šūnu skaita izpēte ar BAL šķīdumā pacientiem ar bronhiālo astmu ir pietiekami informatīva. Piemēram, netika novērota ticama eozinofilijas mazināšanās BAL šķīdumā, ārstējot pacientus ar 1600  $\mu$ g budezonīda, salīdzinot ar placebo grupu, lai gan bija statistiski

nozīmīga eozinofilo leukocītu skaita samazināšanās ierosinātās krēpās un bronhu gļotādas biopsijā (217).

Papildus grūtības pētījumu rezultātu interpretācijā rada fakts, ka dažāda diametra elpceļos atšķiras dažādu iekaisumšūnu koncentrācija. Piemēram, uzskata, ka tuklās šūnas un neitrofilie leukocīti pārsvarā lokalizējas sikos elpceļos. Turpretī eozinofīlie leukocīti un T limfocītu vienādi izplatīti visā bronhu garumā. Pie tam rezultātus (diferencēto šūnu skaitu) ietekmē arī tas, kādu iekaisuma komponenti lūmena (BAL, ierosinātās krēpas) vai audu (dažādas biopsijas) mēs pētām. Eozinofilos leukocītus atrod vienlīdz bieži gan krēpās, gan biopsijas materiālā (šūnas, kas aktīvi migrē caur bronhu gļotādu uz bronhu lūmenu), turpretī T limfocīti pārsvarā lokalizējas audos un ierosinātās krēpās to skaits ir niecīgs un ar zemu atkārtojamību (218).

#### *Eozinofilija ierosinātās krēpās*

Ierosināto krēpu metode ļauj kontrolēt iekaisumu lielos un vidējos bronhos. Ierosināto krēpu iegūšanai atšķirībā no BAL nav nepieciešamas invazīvas manipulācijas, un iespējams iegūt vairāk šūnu un iekaisuma aktivitātes marķieru (219). Diferencētā šūnu skaita noteikšana ierosinātās krēpās vairākos pētījumos atzīta par pietiekami precīzu metodi ar labu atkārtojamību attiecībā uz šūnu skaitu un iekaisuma aktivitātes marķieriem krēpu supernatantā (220-222). Atkārtojamība ir augsta, skaitot eozinofilos un neitrofilos leukocītus, makrofāģus, bet vāja, skaitot limfocītus un epitēlijšūnas (218). Ierosināto krēpu izmeklēšana atzīta par informatīvu metodi iekaisuma aktivitātes raksturlielumu kontrolei glikokortikoīdu terapijas ietekmē (223). Metode nav saistīta ar invazīvām manipulācijām un ir pietiekami droša pat pacientiem ar smagu bronhiālo astmu (224, 225).

Eozinofilo leukocītu skaits, tāpat kā to aktivitātes marķiera ECP koncentrācija ierosinātās krēpās pacientiem ar bronhiālo astmu ir lielāka nekā veseliem indivīdiem (218, 226, 227). Pacientiem ar vidēji smagu bronhiālo astmu eozinofilo leukocītu skaits ir statistiski ticami lielāks nekā pacientiem ar vieglu astmu, proti, eozinofilo leukocītu skaits korelē ar astmas smaguma pakāpi (228-231). Novērots, ka eozinofilo leukocītu skaits krēpās astmas uzliesmojuma laikā palielinās. Eozinofilija mazinās, sākot ārstēšanu ar kortikosteroīdiem (232, 233). Eozinofilo leukocītu skaita palielināšanās krēpās liecina par alerģiskā iekaisuma saasināšanos vēl pirms klīnisko simptomu rašanās un potenciālu astmas uzliesmojumu (168). Eozinofilo leukocītu skaitīšana ierosinātās krēpās, iespējams, ir viena no precīzākām neinvazīvajām metodēm, kā kontrolēt iekaisuma aktivitāti astmas slimnieka bronhos (234).

Pretrunīgi rezultāti gūti, pētot sakarību starp bronhu reaktivitāti un eozinofilo leukocītu skaitu ierosinātās krēpās. Daļa autoru apgalvo, ka eozinofilo leukocītu skaits ierosinātās krēpās korelē ar nespecifisko bronhu reaktivitāti (160, 164, 217, 235, 236). Taču gandrīz tikpat daudz publikāciju apgalvo pretējo (192, 196, 218).

#### *ECP noteikšana ierosinātās krēpās*

Arī ECP noteikšana ierosinātās krēpās atzīta par precīzu metodi, kas derīga iekaisuma aktivitātes kontrolei (220). ECP ierosinātās krēpās cieši korelē ar eozinofilo leukocītu skaitu (237-239). ECP koncentrācija ierosinātās krēpās precīzāk atspoguļo iekaisuma aktivitāti nekā tas pats marķieris serumā (228, 240-242). ECP svārstības astmas uzliesmojuma laikā pacientiem, kas lieto inhalējamus kortikosteroīdus, ir vairāk izteiktas nekā eozinofilo leukocītu skaita dinamika. Tādēļ ECP noteikšana ierosinātās krēpās būtu

uzskatāma par jutīgāku metodi nekā vienkārša eozinofilo leukocītu skaita noteikšana (243).

Pētījumu rezultāti par krēpu ECP aktivitātes korelāciju ar pārējiem astmas aktivitātes kritērijiem arī ir pretrunīgi. Daļa pētījumu apliecina, ka ECP ticami korelē ar klīniskiem simptomiem, plaušu funkcijas rādītājiem un nespecifisko bronhu reaktivitāti, lai gan korelācija bieži vien ir vāja (164, 229, 230, 237, 241). Ir arī publikācijas ar pretējiem rezultātiem (236). Korelācija starp krēpu un asiņu ECP ir vāja (237). Sakarības starp krēpu ECP un plaušu funkcionāliem raksturlielumiem vienmēr ietekmē ārstēšana ar inhalējamiem kortikosteroīdiem. Korelācija izteiktāka pacientiem, kas vēl nav saņēmuši ārstēšanu (238, 240).

#### *Eozinofilija asinīs*

Vēsturiski vecāks paņēmiens, kā kontrolēt iekaisuma aktivitāti, ir eozinofilo leukocītu skaita kontrole asinīs. Metode ir efektīva, bet mazāk jutīga nekā eozinofilijas noteikšana ierosinātās krēpās vai ECP noteikšana (228). Eozinofilo leukocītu skaitam asinīs ir tendence korelēt ar eozinofiliju krēpās (236). Eozinofilo leukocītu skaits perifēriskās asinīs korelē ar astmas smaguma pakāpi un seruma ECP (238, 244).

#### *ECP asinīs*

Iekaisuma aktivitātes marķieru noteikšana asinīs ir daudz vienkāršāka, mazāk darbietilpīga un relatīvi mazāk invazīva nekā ierosināto krēpu izmeklēšana. Tomēr līdzšinējie pētījumi liecina, ka marķieru vērtēšana asinīs ir mazāk jutīga un nav pietiekami informatīva. ECP koncentrācija ierosinātās krēpās nekorelē ar ECP aktivitāti asinīs (228, 236, 240). Lai gan astmas slimniekiem ECP aktivitāte serumā ir lielāka nekā veseliem indivīdiem, taču ārstēšana ar inhalējamiem kortikosteroīdiem neietekmē marķiera aktivitāti serumā (242, 244-246). Tāpat ECP aktivitāte serumā nekorelē ar astmas klīnisko simptomu intensitāti, PEF, PEF variabilitāti un nespecifisko bronhu reaktivitāti (247). Dažos pētījumos novērota vāja korelācija starp seruma ECP un bronhu reaktivitāti, kas vairāk izteikta pacientiem, kuri nav saņēmuši inhalējamus kortikosteroīdus (238, 245, 248). Viens no nesēn publicētiem pētījumiem liecina, ka seruma ECP noderīguma ziņā nepārspēj rīta PEF mērīšanu un eozinofilo leukocītu skaitīšanu asinīs (249). Seruma ECP korelē ar eozinofilo leukocītu skaitu asinīs (245).

#### *NO izelpas gaisā*

Viens no pēdējo gadu sasniegumiem astmas un elpceļu iekaisuma kontrolē ir slāpekļa monoksīda (NO) noteikšana izelpas gaisā. Pacientiem ar bronhiālo astmu, eozinofilo bronhītu un hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS) raksturīga NO koncentrācijas palielināšanās izelpotā gaisā, ko skaidro ar ierosinātās NO sintāzes aktivitātes palielināšanos iekaisuma ietekmē.

NO izelpas gaisā korelē ar eozinofilo leukocītu skaitu ierosinātās krēpās un nespecifisko bronhu reaktivitāti (235, 239), lai gan pētījumu rezultāti ir pretrunīgi (250). Līdzīgi kā iepriekš aprakstītiem iekaisuma aktivitātes marķieriem, korelācija ir izteiktāka pacientiem, kas nav saņēmuši ārstēšanu ar kortikosteroīdiem, un vājinās vai izzūd pacientiem, kas saņem inhalējamus steroīdus (251). NO nekorelē ar eozinofiliju bronhu gļotādā, plaušu funkcijas raksturlielumiem un astmas simptomu intensitāti (182). NO izelpas gaisā nekorelē arī ECP aktivitāti ierosinātās krēpās un serumā (239).

Ārstēšana ar inhalējamiem kortikosteroīdiem jūtami samazina NO koncentrāciju (248, 250, 252). Inhalējamo kortikosteroīdu devas mazināšanai parasti seko NO koncentrācijas palielināšanās, kas vērojama pirms astmas klīnisko simptomu manifestēšanās vai

būtiskām plaušu funkcijas pārmaiņām (253). NO noteikšana izelpas gaisā atzīta par jutīgāku rādītāju nekā eozinofīlija ierosinātās krēpās, ārstējot pacientus ar mazu inhalējamo kortikosteroīdu devu līdz 400 µg dienā. Pārsniedzot 400 µg dienā, NO turpmāk vairs nemazinās un inhalējamo kortikosteroīdu efekts uz to sasniedz plato fāzi, kas ierobežo NO noteikšanas klīnisko nozīmi pacientiem, kam nepieciešama lielāka steroīdu deva (234). Viens no lielākiem metodes trūkumiem ir ārkārtīgi dārga aparātūra.

#### *Kopsavilkums par iekaisuma aktivitātes kontroles metodēm*

Ņemot vērā iepriekš minēto, nepieciešams izstrādāt objektīvas metodes, kas ļautu pietiekami vienkārši, lēti un vēlams neinvazīvā ceļā novērtēt iekaisuma aktivitāti elpceļos. Šobrīd nav pieejama viena universāla metode, kas pilnībā atspoguļotu iekaisumu elpceļos. Bronhu gļotādas biopsija un ierosinātās krēpas liecina par iekaisumu lielos elpceļos. Diferencētā šūnu skaita noteikšana BAL liecina par iekaisumu sīkos elpceļos, un šķīdumā nozīmīga ir alveolārā komponente. Ar TBPB tiek iegūta informācija par iekaisumu sīkos bronhos, taču šī ir visinvazīvākā metode un saistīta ar lielu komplikāciju risku. Būtībā visas metodes papildina cita citu un iekaisuma patoģenēzes kopainā sniedz nozīmīgu informāciju.

### ***Bronhiālās astmas ārstēšana***

#### *Vēsture*

Dažādas alerģijas izpausmes un bronhiālā astma kā slimība pazīstama jau kopš senēģiptiešu un sengrieķu Hipokrata laikiem. Ēģiptiešu papirusos aprakstīts, kā aptuveni 3000. gadus pr. Kr. Ēģiptes faraons Meness miris no alerģiskas reakcijas pēc lapsenes dzēliena. Jau sengrieķu ārsti aprakstīja astmas simptomus.

Pirmo reizi astmas ārstēšanas metodes aprakstītas 12. un 13. gadsimta mijā Aleksandrijas jūda Mozus Maimonīda grāmatā "Astmas ārstēšana", kurā astmas uzliesmojuma laikā ieteikti šādi ārstēšanas pasākumi: pārcelšanās uz sausāka klimata joslu, izvairīšanās no garīgiem pārdzīvojumiem, dzimumdzīves ierobežošana un karsta cāļu buljona dzeršana. Rakstos atrodams ziņas, ka 1552. gadā franču ārsts Carden izārstējis astmu kādam arhibīskapam, liekot atbrīvoties no spilveniem un dūnu pēļiem.

Efedrīnu saturošas vielas pasaulē astmas ārstēšanai tiek lietotas jau tūkstošiem gadu. Adrenalīnu sāka izmantot 20. gadsimta sākumā. 1968. gadā tika sintezēts albuterols (salbutamols), kas ir visplašāk lietotais  $\beta_2$ -agonists astmas ārstēšanas vēsturē. 90. gados astmas ārstēšanā par balstterapijas līdzekļiem kombinācijā ar inhalējamiem kortikosteroīdiem plaši tika ieviesti ilgās darbības  $\beta_2$ -agonisti – salmeterols un formoterols.

Gadu gaitā mainījušās arī astmas ārstēšanai izmantoto medikamentu ievadīšanas formas. 18. – 19. gadsimtā. izmantotas efedrīnu un atropīnu saturošas cigaretes, vēlāk - adrenalīna un teofilīna (eifilīna) injekcijas un dažādas ierīces bronhus paplašinošu vielu inhalācijām, kas ļāva efektīvāk ārstēt astmas paasinājumus, bet nemainīja slimības gaitu. 20. gadsimta vidū, neskatoties uz efektīvu un aizvien selektīvāku bronhodilatatoru (orciprenalīns, fenoterols, salbutamols, terbutalīns) ieviešanu, mainoties apkārtējai videi, astma kļuva par Rietumos plaši izplatītu un atsevišķos gadījumos arī dzīvībai bīstamu slimību.

Kopš antīkā laikmeta izpratne par astmas iedabu un ārstēšanu gājusi garu un līkločiem bagātu ceļu. Gadsimtiem ilgi par astmas galveno simptomu tika uzskatītas bronhu spazmas un attiecīgi tika orientēta arī ārstēšana. Galvenā ārstēšanas metode līdz 20. gadsimta 80. gadiem bija bronhu konstrikcijas likvidēšana ar zemākas vai augstākas

selektivitātes adrenomimētiskiem līdzekļiem, kas būtībā ir simptomātiska terapija un neskar slimības pamatus.

Preteikaisuma terapija perorālo glikokortikoīdu veidā (prednizolons) pirmo reizi tika lietota 20. gadsimta 50. gados pacientiem ar smagu bronhiālo astmu. Smago blakņu dēļ to lietošana drīz tika ierobežota, līdz 70. gados tika ieviesti inhalējamie kortikosteroīdi (beklometazona dipropionāts), kas pēdējo 20 gadu laikā, sintezējot jaunas zāļu formas (flunizolīds, budezonīds, triamcinolona acetonīds, flutikazona propionāts, mometazona fuorāts, ciklezonīds), kļuvuši par astmas ārstēšanas stūrakmeni. 90. gados astmas ārstēšanā tiek ieviestas divas jaunas medikamentu grupas leikotriēnu metabolisma modifikatori (CysLT<sub>1</sub> receptoru blokatori – pranlukasts, zafīrlukasts, montelukasts un 5-lipooksigenāzes inhibitors zileutons), ilgas darbības β<sub>2</sub>-agonisti (salmeterols, formoterols), kas būtiski uzlabojuši astmas kontroles iespējas un iekļauti astmas ārstēšanas vadlīnijās.

Lai uzlabotu un sistematizētu astmas ārstēšanu, 1995. gadā tā sauktā *Global Initiative for Asthma (GINA)* izstrādāja pirmās astmas ārstēšanas vadlīnijas, kas tika revidētas 1998. un 2002. gadā. Astmas ārstēšanas vadlīnijas iekļāva astmas klasifikāciju pēc smaguma pakāpes, un tajās tika ieteikta smaguma pakāpei atbilstoša ārstēšana.

Par spīti lieliem panākumiem astmas ārstēšanā, jaunu medikamentu ieviešanas un vadlīniju izstrādāšanas, joprojām nav iespējams slimību izārstēt. Tomēr vairumam astmas slimnieku iespējams panākt labu slimības kontroli. Par kontrolētu uzskatāma astma, ja pacientam:

- 1) ir minimāli (ideālā gadījumā nav) slimības simptomi, to vidū nakts simptomi;
- 2) astmas uzliesmojumi ir reti;
- 3) nav nepieciešamas ārkārtas hospitalizācija;
- 4) nav vai reti nepieciešamas β<sub>2</sub>-agonistu inhalācijas pēc vajadzības;
- 5) nav ierobežota ikdienas aktivitāte un fiziskā slodze;
- 6) PEF svārstības diennaktī ir < 20%;
- 7) PEF ir normas robežās vai tuvu normai;
- 8) blaknes pēc medikamentu lietošanas nav vai ir minimālas.

### **Medikamentu grupas**

Astmas ārstēšanā izmantotos medikamentus var iedalīt divās lielās grupās:

- 1) astmas kontroli nodrošinošie medikamenti – galvenokārt preteikaisuma līdzekļi, kas lietojami pastāvīgi un nepieļauj astmas simptomu saasināšanos;
- 2) simptomus atvieglojošie medikamenti – zāles, kas ātri un efektīvi kupē astmas simptomus un tiek lietotas pēc vajadzības.

Pie astmas kontroles medikamentiem pieder preteikaisuma līdzekļi un ilgas darbības β<sub>2</sub>-agonisti. Preteikaisuma līdzekļi ir inhalējamie un sistēmiskie glikokortikoīdi, leikotriēnu antagonistī, paildzinātas iedarbības teofilīns un kromonu grupas preparāti. Pie simptomus atvieglojošiem medikamentiem pieder ātras darbības β<sub>2</sub>-agonisti un holinolītikas. Perorālie kortikosteroīdi un teofilīna grupas preparāti jaunajās *GINA* vadlīnijās pieskaitīti gan pie kontroles, gan simptomus atvieglojošo medikamentu grupas, atkarībā no tā, vai tie tiek lietoti regulāri vai uzliesmojumu ārstēšanai.

## Astmas kontroli nodrošinošie medikamenti

### *Inhalējamie kortikosteroīdi*

#### *Kortikosteroīdu darbības mehānismi*

Inhalējamie kortikosteroīdi šobrīd ir visefektīvākie līdzekļi, kas pieejami bronhiālās astmas ārstēšanai, īpaši pacientiem ar vidēji smagu un smagu astmu un pastāvīgiem slimības simptomiem (254). Inhalējamie glikokortikoīdi pašlaik ir vienīgā zināmā medikamentu grupa, kas spēj ne tikai mazināt vai novērst iekaisumu, bet aizkavēt arī elpceļu pārstrukturēšanās attīstību (198, 214, 255). Ārstēšana ar glikokortikoīdiem mazina bazālās membrānas biezumu (214, 255, 256). Tie mazina iekaisumu un bronhu reaktivitāti, uzlabo plaušu funkciju un pacientu dzīves kvalitāti, novērš astmas simptomus un mazina astmas paasinājumu biežumu (257-259). Lietojot pat nelielu inhalējamo steroīdu devu, iespējams samazināt nāves risku un risku nonākt intensīvās terapijas palātā astmas uzliesmojuma dēļ (30, 260).

Glikokortikoīdi savas lipofilitātes dēļ iekļūst tiecamšūnās (elpceļu epitēlijā, makrofāgos, T limfocītos, eozinofilajos leukocītos, endotēlijšūnās) un piesaistās pie citosolā esošiem glikokortikoīdu receptoriem. Receptora un liganda komplekss ātri iekļūst šūnas kodolā, kur piesaistās pie DNS apvidiem (glikokortikoīdu "efektorelementiem"), ietekmējot "iekaisumgēnu" transkripciju un tieši vai netieši veicinot vai nomācot iekaisuma aktivitāti regulējošo vielu sintēzi. Glikokortikoīdu darbības pamatā ir iekaisumreakcijas veicinošo transkripcijas faktoru (NF- $\kappa$ B, AP-1) aktivitātes nomākšana. Aktivēta glikokortikoīdu receptora piesaistīšanās pie DNS histoniem izraisa dubultspirāles savīšanos un mazina transkripcijas faktoru pieklūšanas iespējas DNS. Uzskata, ka glikokortikoīdi tieši ietekmē 10 – 100 gēnu transkripciju, bet vēl vairāk ir to gēnu, kurus kortikosteroīdi ietekmē netieši. Kortikosteroīdi veicina pretiekaisuma olbaltumu, IL-10,  $\beta_2$ -adrenoreceptoru sintēzi, bet nomāc tādu citokīnu un hemokīnu sintēzi kā eotaksīns, IL-4, IL-5, GM-CSF, kam ir būtiska nozīme alergiskā iekaisuma patoģenēzē (261, 262).

Glikokortikoīdu terapeitiskais efekts saistīts ar iekaisuma samazināšanos. Šūnu līmenī glikokortikoīdi palēnina T limfocītu proliferāciju un nomāc citokīnu IL-4, IL-5 sekrēciju (263, 264). Līdzīgi glikokortikoīdi nomāc hemokīnu un adhēzijas molekulu (ICAM-1) sintēzi endotēlijā un epitēlijā šūnās (255, 265-267). Viena no raksturīgākām glikokortikoīdu īpatnībām ir eozinofilo leukocītu apoptozes veicināšana, kas, domājams, saistīta ar IL-5 sintēzes un GM-CSF iedarbības bloķēšanu (263, 267-271). Ārstēšana ar kortikosteroīdiem mazina aktivēto eozinofilo leukocītu proporciju un antigēnprezentējošo dendrītisko šūnu skaitu bronhu gļotādā (272, 273). Rezultātā pēc glikokortikoīdu kursa bronhu gļotādā mazinās epitēlija deskvamācija, dendrītisko šūnu, tuklo šūnu, eozinofilo leukocītu un CD4+ T limfocītu skaits (274-276). Ārstēšana ar kortikosteroīdiem novērš  $\beta_2$ -adrenoreceptoru skaita mazināšanos, tādā veidā saglabājot  $\beta_2$ -adrenomimētisko vielu efektivitāti. Glikokortikoīdi nenomāc eozinofilo leukocītu un tuklo šūnu degranulāciju un mediatoru sintēzi granulās. Ar glikokortikoīdu darbības mehānisma īpatnībām un daudzveidīgo ietekmi uz dažādām šūnu grupām un bioloģiski aktīvām vielām var skaidrot to efektivitāti bronhiālās astmas ārstēšanā, kas ir daudz lielāka nekā atsevišķu mediatoru inhibitoriem (H<sub>1</sub>-receptoru blokatoriem, antileikotriēniem, prostaglandīna sintēzes inhibitoriem).

#### *Flutikazona propionāts*

Flutikazona propionāts ir viens no jaunākiem inhalējamiem kortikosteroīdiem ar augstu pretiekaisuma aktivitāti. Flutikazona propionāta augstā lipofilitāte un afinitāte pret

glikokortikoīdu receptoriem nodrošina augstu koncentrāciju plaušu audos un aizkavētu uzsūkšanos no plaušām asinsritē (254, 277). Atkarībā no inhalācijas ierīces plaušās deponējas 10 – 30% ieelpotās flutikazona propionāta devas (278). Asinsritē galvenokārt nonāk flutikazona propionāta frakcija, kas uzsūcas tieši no plaušām, un veido aptuveni 15% ieelpotās devas, jo medikamenta perorālā biopieejamība, ņemot vērā vājo uzsūkšanos un straujo metabolismu aknās, ir niecīga un nepārsniedz 1% (279, 280). Aprēķināts, ka flutikazona propionāta pusizvades periods ir aptuveni 14 stundas. Izdalīšanās galvenokārt notiek caur aknām, un tikai neliela daļa izdalās ar urīnu. Flutikazona propionātam raksturīga augstāka lipofilitāte, augstāka afinitāte pret glikokortikoīdu receptoriem un ilgāks liganda un receptora disociācijas periods nekā citiem kortikosteroīdiem (263, 281).

#### *Inhalējamo kortikosteroīdu salīdzinājums*

Salīdzināt inhalējamo kortikosteroīdu efektivitāti ir problemātiski, jo pētījumos tiek lietoti dažādi inhalatori, kas nodrošina atšķirīgu medikamentu depoziāciju plaušās. Dažādu inhalējamo steroīdu atšķirīgu devu salīdzināšanu ierobežo devas plato fāzē, kas tiek sasniegta, lietojot aptuveni 2000 µg beklometazona dipropionāta diennaktī. Palielinot inhalējamo steroīdu devu, medikamenta klīniskā efektivitāte nepieaug lineāri, turpretī lineāri pieaug sistēmisko blakņu risks. Ņemot vērā šos faktus, bieži inhalējamus kortikosteroīdus salīdzina, izmantojot tā saukto riska un efektivitātes attiecību (*risk : benefit ratio*), kas labāk raksturo attiecību starp dažādiem inhalējamiem steroīdiem.

Virknē klīnisko pētījumu pierādīts, ka pieaugušiem pacientiem flutikazona propionāts ir tikpat efektīvs kā beklometazona dipropionāts (282-290), budezonīds (291-295), flunizolīds (296, 297) un triamcinolona acetonīds (298) divreiz lielākā devā. Arī salīdzinot vienādas inhalējamo kortikosteroīdu devas, flutikazona propionāta klīniskā efektivitāte ir lielāka nekā citiem inhalējamiem kortikosteroīdiem, piemēram, beklometazona dipropionātam (299) vai budezonīdam (300, 301). Vērtējot riska un efektivitātes attiecību, flutikazona propionātam tā ir lielāka nekā pārējiem inhalējamiem kortikosteroīdiem (302-305). Pāreja nekontrolētas astmas gadījumā no mazas vai vidējas beklometazona dipropionāta, flunizolīda vai triamcinolona acetonīda devas uz mazu flutikazona propionāta devu nodrošina astmas kontroles uzlabošanu (306). Flutikazona propionāts ir izvēles līdzeklis perorālo kortikosteroīdu devas mazināšanai vai lietošanas atcelšanai, un ieteicamā deva ir 2000 µg dienā (307-310).

Flutikazona propionāta efektivitātes pārākumu apstiprina ne tikai klīniskie, bet arī teorētiskie pētījumi laboratorijas apstākļos, kuros pierādīta tā lielāka aktivitāte, salīdzinot ar citiem inhalējamiem un sistēmiskiem kortikosteroīdiem. Piemēram, vērtējot dažādu inhalējamo glikokortikoīdu pretiekaisuma efektivitāti ģenētiskā līmenī (transrepresijas ietekmi uz galveniem iekaisumu veicinošiem transkripcijas faktoriem NF-κB un AP-1 un transaktivācijas ietekmi uz iekaisumu bremzējošiem faktoriem), inhalējamus kortikosteroīdus pēc potences var sarindot šādā secībā: flutikazona propionāts > budezonīds > beklometazona dipropionāts > flunizolīds un triamcinolona acetonīds (311). Flutikazona propionāts efektīvāk nomāc dažādas bronhiālai astmai un alergiskām reakcijām raksturīgos patoģenēzes procesus, piemēram, eozinofilo leikocītu un tuklo šūnu infiltrāciju, T limfocītu proliferāciju, adhēzijas molekulu ekspresiju, IL-4, IL-5 un citu citokīnu ekspresiju (263-265, 267, 270, 271, 312).

### *Inhalējamo kortikosteroīdu blaknes*

Inhalējamo kortikosteroīdu sistēmisko blakņu risks atkarīgs no medikamenta devas, potences, biopieejamības, uzsūkšanās no zarnu trakta, metabolisma aknās un pusizvades perioda (313). Ilgstoša ārstēšana ar lielām inhalējamo steroīdu devām teorētiski var izraisīt ādas biezuma samazināšanos un zemādas asinsizplūdumu veidošanos vieglas traumas gadījumā (314, 315), hipotalāma-hipofīzes-virsnieru ass funkcijas nomākšanu (313, 316), kaulu blīvuma mazināšanos (317) un augšanas aizkavēšanos bērniem.

Inhalējamo kortikosteroīdu ietekme uz hipotalāma-hipofīzes-virsnieru asi nosakāma, izmantojot tikai ļoti jutīgas bioķīmiskas metodes, un ir ārkārtīgi sarežģīti noskaidrot šo pārmaiņu klīnisko nozīmi. Nevienam no pacientiem, kas piedalījušies kontrolētos klīniskos pētījumos, inhalējamo kortikosteroīdu ietekmē nav novēroti virsnieru mazspējas simptomi. Arī inhalējamo kortikosteroīdu ietekmi uz kaulaudu metabolismu iespējams atklāt tikai ar laboratoriskām metodēm. Taču nevienā no pētījumiem nav izdevies atklāt nozīmīgu kaulu masas blīvuma samazināšanos. Nav izdevies pierādīt, ka inhalējamo kortikosteroīdu ietekmē palielinātos osteoporozes vai kaulu lūzumu risks. Iespējams, ka ārstēšana ar lielu inhalējamo steroīdu devu, var īslaicīgi aizkavēt bērnu augšanu, lai gan lielā mērā auguma garumu un augšanas ātrumu nosaka arī astmas kontrole. Faktiski bērni, kas tiek ārstēti ar inhalējamiem steroīdiem, dažu gadu laikā vienmēr sasniedz vidējo normālo auguma garumu (318).

Nav skaidra īslaicīgas perorālo kortikosteroīdu lietošanas ietekme uz minēto blakņu attīstību pacientiem, kas lieto lielu inhalējamo steroīdu devu. Iespējams, ka šiem pacientiem minētās blaknes izraisa galvenokārt perorālie steroīdi. Sistēmiskās inhalējamo steroīdu blaknes iespējams samazināt, kopā ar dozētiem gāzu inhalatoriem lietojot liela tilpuma krājelpas (319). Raksturīgākās lokālās blaknes ir orofaringeālā kandidoze, aizsmakums un klepus. Šo blakņu biežums pieaug, palielinoties inhalējamo steroīdu devai, un tās iespējams novērst, skalojot muti un izdarot inhalāciju no liela tilpuma krājelpas (320). Vienīgā blakne, kas potenciāli var kļūt par inhalējamo steroīdu terapijas pārtraukšanas cēloni, ir balss aizsmakums. Krājelpas lietošana nemazina disfonijas biežumu un smaguma pakāpi. Nav pierādījumu, ka pacientiem, kas lieto steroīdu inhalatorus, palielinātos bakteriālu vai vīrusinfekciju biežums (318).

### *Inhalējamo kortikosteroīdu terapijas taktikas problēmas*

Pēdējos gados daudz pētīta inhalējamo kortikosteroīdu terapijas ietekme uz bronhiālās astmas slimniekiem. Vairums pētījumu aprobežojas ar ārējās elpošanas raksturlielumu pārmaiņu un klīnisko simptomu (astmas lēkmju skaits, nakts pamošanās,  $\beta_2$ -agonistu inhalāciju skaits, astmas simptomu intensitātes) novērtēšanu, turpretī ļoti maz ir pētījumu, kas analizētu dažādas inhalējamo steroīdu devas ietekmi uz iekaisuma aktivitāti (321). Arī jaunākās GINA 2002. gada vadlīnijas galvenokārt balstās uz astmas simptomu un plaušu funkcijas rādītāju kontroli.

Salīdzinot lielākas un mazākas devas ietekmi uz dažādiem astmas raksturlielumiem, rezultāti dažādos pētījumos ir atšķirīgi un pretrunīgi (322, 323). Vairāku pētījumu metaanalīze, kurā aplūkota dažādu inhalējamo kortikosteroīdu devu ietekme uz klīniskiem simptomiem un ārējās elpošanas rādītājiem liecina, ka būtisku klīnisko efektu iespējams panākt jau ar mazu devu. Liela un ļoti liela deva sniedz tikai nelielu papildu simptomātisko efektu, turpretī ārstēšana saistīta ar lielāku potenciālo sistēmisko blakņu risku (321, 324). Taču šobrīd nav skaidra lielas inhalējamo steroīdu devas ietekme uz iekaisuma aktivitāti bronhu gļotādā.

Lai ātri sasniegtu optimālu astmas simptomu un iekaisuma kontroli, ieteicams ārstēšanu sākt ar lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu (277). Ir pētījumi, kas liecina, ka pacientiem ar vidēji smagu bronhiālās astmas uzliesmojumu, vislabāko efektu var panākt, uzsākot ārstēšanu ar lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu, kombinējot to ar perorāliem kortikosteroīdiem. Šāda ārstēšana pēc astoņiem mēnešiem ļauj panākt vismazāko inhalējamo steroīdu balstdevu, salīdzinot ar pacientiem, kam steroīdu sākumdeva ir bijusi mazāka (325). Līdzīgi ieteikumi iekļauti Britu torakālās biedrības (*BTS*) un ASV astmas ārstēšanas vadlīnijās (326, 327). Acīmredzot ar sākotnējo “trieciendevu” iespējams panākt būtisku iekaisuma mazināšanos vai pat pilnīgu remisiju. Turpmākā ārstēšana ar mazāku devu novērš iekaisuma recidīvus un nodrošina pakāpenisku normālas bronhu struktūras atjaunošanos (324).

Agrāka inhalējamo steroīdu terapijas uzsākšana ļauj panākt labākus vēlīnos rezultātus (328, 329). Ātrāk uzsākta ārstēšana spēj aizkavēt neatgriezeniskas obstrukcijas attīstību, ko nav iespējams ietekmēt, lietojot tikai  $\beta_2$ -agonistus (330, 331). Ārstēšana, kas uzsākta ar inhalējamiem kortikosteroīdiem pirmā gada laikā pēc astmas diagnozes uzstādīšanas, salīdzinot ar teofilīna terapiju, ļauj hospitalizāciju skaitu samazināt par 80% (332).

Ilgstoša ārstēšana ar inhalējamiem glikokortikosteroīdiem dod jūtamu klīnisku uzlabošanos un iekaisuma parādību mazināšanos bronhu gļotādā. Jo ilgāk inhalējamie kortikosteroīdi tiek lietoti, jo labāki ir ārstēšanas rezultāti (333). Jo regulārāka ir ārstēšana ar inhalējamiem kortikosteroīdiem, jo stabilāka ir plaušu funkcijas uzlabošanās un bronhu reaktivitātes mazināšanās. Intermitējoša inhalējamo kortikosteroīdu lietošana biežāk saistīta ar astmas uzliesmojumu attīstību (334).

Pašreiz pieejamā informācija liecina, ka terapijas atcelšana pēc īslaicīga ārstēšana kursa izraisa ātru astmas simptomu atjaunošanos un plaušu funkcionālo rādītāju krišanos līdz sākotnējam līmenim (335). Novērots, ka bronhu hiperreaktivitāte atgriežas līmenī, kāds bijis pirms terapijas, jau dažas nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas (217, 250, 336-338). Tas notiek tādēļ, ka neskatoties uz klīnisku labošanos, pacientiem bieži saglabājas iekaisumšūnu infiltrācija un tajās saglabājas aktivācijas pazīmes (258). Vairumam pacientu ar vidēji smagu vai smagu astmu jārēķinās ar nepārtrauktu ārstēšanu visu mūžu, jo terapijas pārtraukšana pat pēc ilgstošas ārstēšanas izraisa astmas paasinājumu vai krasu slimības kontroles ievērojamas pasliktināšanos (328, 335, 339). Kādā publicētā pētījumā novēroja, ka ilgāku remisiju pēc inhalējamo kortikosteroīdu terapijas atcelšanas iespējams sasniegt pacientiem ar garāku remisiju pirms tam. Tādi raksturlielumi kā bronhu reaktivitāte vai plaušu funkcijas rādītāji bija mazāk informatīvi nekā remisijas ilgums pirms ārstēšanas atcelšanas (340).

Pacientiem, kam bronhu reaktivitāte ir vidēji vai izteikti paaugstināta, ārstēšanas atcelšana nav vēlama, jo noteikti izraisīs slimības uzliesmojumu (333). Arī subnormāla vai normāla bronhu reaktivitāte pilnībā nenodrošina pret astmas recidīvu pēc inhalējamo kortikosteroīdu terapijas atcelšanas, taču ilgstošu remisiju šādiem pacientiem novēro biežāk nekā augstas reaktivitātes grupā (341, 342). Augsta eozinofilo leukocītu koncentrācija ierosinātās krēpās pēc ārstēšanas atcelšanas vai devas mazināšanas saistīta ar augstu uzliesmojuma risku tuvāko trīs mēnešu laikā (168, 343, 344). Seruma ECP neļauj droši prognozēt astmas paasinājuma varbūtību pēc ārstēšanas pārtraukšanas, toties šis marķieris varētu būt noderīgs steroīdu devas mazināšanas kontrolei (345, 346).

Sasniedzot astmas simptomu kontroli, lai izvairītos no sistēmiskām blaknēm, vadlīnijas iesaka pakāpenisku inhalējamo steroīdu devas mazināšanu līdz tā sauktai minimālajai

efektīvai devai. Pakāpeniska devas mazināšana vairumam pacientu nav saistīta ar paasinājuma risku (328). Šobrīd nav skaidru objektīvu kritēriju, kas ļautu droši mazināt zāļu devu un izvairīties no potenciālas astmas simptomu pasliktināšanās. Pēc *Leuppi et al.* pētījuma rezultātiem, precīzākie kritēriji, kas ļautu droši mazināt inhalējamo kortikosteroīdu devu, ir bronhu reaktivitātes noteikšana un eozinofilo leikocītu skaitīšana ierosinātās krēpās. Ne astmas simptomi, ne ārējās elpošanas rādītāji, ne NO noteikšana izelpas gaisā neļauj prognozēt astmas uzliesmojuma attīstību (347).

#### *Leikotriēnu antagonisti*

Leikotriēnu antagonisti ir jauna medikamentu grupa, kurā ietilpst leikotriēnu receptoru blokatori (pranlukasts, zafirlukasts, montelukasts) un 5-lipooksigenāzes inhibitori (zileutons). Antileikotriēni astmas ārstēšanas vadlīnijās atzīti par alternatīvu inhalējamiem kortikosteroīdiem pacientiem ar vieglu persistējošu astmu un kombinācijā ar inhalējamiem kortikosteroīdiem vidēji smagas un smagas astmas ārstēšanā.

Leikotriēnu receptoru antagonists zafirlukasts, selektīvi bloķējot CysLT<sub>1</sub> receptorus, mazina eozinofilo leikocītu infiltrāciju, tūsku, un tam piemīt mērens bronhodilatējošs efekts (348-352). Pētījumos ar dzīvniekiem novērots, ka leikotriēnu antagonistiem piemīt ne tikai pretiekaisuma efekts, bet tie spēj aizkavēt arī elpceļu pārstrukturēšanos (158).

Zafirlukasta klīniskā efektivitāte pierādīta, lietojot to pa 20 un 40 mg divas reizes dienā. Maksimālo zafirlukasta koncentrāciju serumā pēc vienreizējas 20 vai 40 mg devas novēro pēc 3 h. Zafirlukasta absolūtā biopieejamība nav zināma, jo lietošana ēšanas laikā tā uzsūkšanos var samazināt par 40%. Vairāk nekā 99% zafirlukasta molekulu asinīs saistās ar olbaltumiem, galvenokārt albumīnu, un šāda savienojuma pussadales periods ir aptuveni 10 h. Zafirlukasts metabolizējas aknās galvenokārt ar citohroma P450 (CYP) 2C9 līdzdalību, un metabolītiem praktiski nepiemīt aktīvai vielai raksturīgais farmakoloģiskais efekts. Zafirlukasta izdalīšanās notiek galvenokārt ar izkārnījumiem. Ar urīnu izdalās tikai 10% kopējās uzņemtā medikamenta devas. Pacientiem ar aknu bojājumu, piemēram, alkohola cirozi, salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem, zafirlukasta koncentrācija plazmā var palielināties par 50 – 60%. Ir ziņojumi par asimptomātisku aknu fermentu aktivitātes palielināšanos, lietojot zafirlukastu pa 80 mg divas reizes dienā. Zafirlukasts mijiedarbojas ar varfarīnu, palielinot protrombīna laiku, bet neietekmē terfenadīna metabolismu. Zafirlukasta koncentrācija plazmā krītas, lietojot to kopā ar eritromicīnu, terfenadīnu un teofilīnu. Teofilīna metabolisms, lietojot to kopā ar zafirlukastu, nemainās, lai gan aprakstīts gadījums, kad zafirlukasta lietošana izraisījusi būtisku teofilīna koncentrācijas palielināšanos (353). Aprakstīti reti gadījumi par sistēmiska vaskulīta *Churg-Strauss* sindroma attīstību pacientiem, kas saņēmuši ārstēšanu ar šo medikamentu. Ticamāk, ka vaskulīta attīstība saistīta ar kortikosteroīdu devas mazināšanu pacientiem ar slēptu sistēmiskumu (354-356).

Antileikotriēnu terapeitiskā efektivitāte ir zemāka nekā mazām inhalējamo kortikosteroīdu devām (357, 358). Apkopojot pēdējos gados iegūto informāciju, jāsecina, ka leikotriēnu antagonisti kā monoterapijas līdzekļi nespēj aizstāt inhalējamus kortikosteroīdus un tie joprojām ir pirmās kārtas līdzekļi bronhiālās astmas ārstēšanā. Antileikotriēnu vienīgā priekšrocība ir tabletes, kuru lietošana vairumam pacientu ir vieglāka un psiholoģiski pieņemamāka nekā inhalatoru lietošana. Citi astmas ārstēšanas efektivitātes raksturlielumi, piemēram, plaušu funkcijas uzlabošanās, bronhu reaktivitātes un iekaisuma aktivitātes samazināšanās, pacientu skaits, kam ārstēšana palīdz, liecina par inhalējamo kortikosteroīdu pārākumu pār antileikotriēniem (359, 360). Bez tam ne visi

pacienti reaģē uz ārstēšanu ar antileikotriēniem. 25% pacientu fiziskas slodzes astmas simptomi nav saistīti ar leikotriēnu metabolisma pārmaiņām, un ārstēšana ar antileikotriēniem neaizsargā no slodzes provocētas bronhu konstrikcijas (361). Inhalējamie kortikosteroīdi, salīdzinot ar antileikotriēniem, spēj ietekmēt astmas dabisko gaitu, piemēram, aizkavēt paātrināto plaušu funkcijas mazināšanos (328) un daļai pacientu izraisīt pārstrukturēšanās regresiju (255, 362).

#### *Metilksantīni (teofilīns)*

Lai gan teofilīnus lieto jau vairāk nekā 60 gadus, joprojām nav skaidrs tā darbības mehānisms. Teofilīna lietošana astmas ārstēšanā atkarībā no izpratnes par tā iedarbības mehānismiem pārdzīvojusi vairākus uzplaukuma un norieta periodus. Metilksantīni uzlabo elpošanas muskuļu funkciju, aktivē elpošanu, pastiprina diafragmas kontrakcijas, mazinot atlieku tilpumu (*trapped air*) plaušās, un veicina mukociliāro klīrensu. Teofilīna iedarbība saistīta ar fosfodiesterāzes izoenzīmu inhibīciju, intracelulārās cAMF un cGMF koncentrācijas palielināšanu, adenozīna receptoru antagonismu, kateholamīnu sekrēcijas veicināšanu un  $Ca^{2+}$  kanālu caurlaidības pārmaiņām. Tomēr pat šie daudzveidīgie mehānismi nespēj izskaidrot teofilīna ārstniecisko ietekmi uz bronhiālo astmu.

Teofilīns klasiski tiek definēts par bronhodilatatoru, taču, lai sasniegtu šo efektu, nepieciešama daudz augstāka medikamenta koncentrācija plazmā, kas pārsniedz 10 mg/l. Teofilīna "renesansi" astmas ārstēšanā nodrošināja pretiekaisuma darbības atklāšana 90. gadu sākumā. Pretiekaisuma un imūnmodulējošo efektu izdodas panākt ar daudz zemāku teofilīna koncentrāciju serumā ap 5 mg/l (363-366). Biopsijas dati liecina, ka ārstēšana ar šādu devu mazina kopējo un aktivēto eozinofilo (EG2+) leukocītu skaitu zem bazālās membrānas (365, 367, 368). Teofilīns samazina arī eozinofilo leukocītu skaitu ierosinātās krēpās un ECP koncentrāciju plazmā (367, 369-371). Atsevišķos pētījumos novērota arī eozinofilo leukocītu skaita mazināšanās perifēriskās asinīs (371). Ar teofilīna ietekmi uz eozinofilo iekaisumu var izskaidrot nakts astmas simptomu mazināšanos, kas notiek paralēli ar astmas slimniekiem raksturīgo eozinofilo leukocītu skaita un aktivitātes svārstību pazemināšanos diennakts laikā. Teofilīns pat nelielā koncentrācijā mazina vēlīnās alerģiskās reakcijas izpausmes pēc provokācijas ar alergēnu, nomācot eozinofilo leukocītu hemotaksi bronhu gļotādā (372). Bez tam teofilīnam piemīt spēja aizkavēt bronhu sienā notiekošo CD4+ un CD8+ limfocītu aktivāciju (364). Interesanti, ka ārstēšana ar papildzinātas iedarbības teofilīnu, nemazina nespecifisko bronhu reaktivitāti un NO koncentrāciju izelpas gaisā (373, 374).

Teofilīna pretiekaisuma efekts, domājams, realizējas ar citokīnu, piemēram, IL-5, izdalīšanās nomākšanu, iekaisumšūnu aktivācijas aizkavēšanu un transudācijas mazināšanu mikrocirkulācijas asinsvados (366, 371, 375). Iespējams, ka viens no galveniem eozinofilo leukocītu supresijas mehānismiem saistīts ar fosfodiesterāzes IV tipa izoenzīma bloķēšanu un sekojošu eozinofilo leukocītu aktivācijas kavēšanu bronhu gļotādā (365, 375).

Agrāk teofilīna vai aminofilīna preparāti tika lietoti kā bronhus paplašinoši līdzekļi astmas uzliesmojuma gadījumā, lai gan to darbības ātrums un efektivitāte bija ievērojami mazāka nekā ātras darbības  $\beta_2$ -agonistiem (376). Tomēr astmas paasinājuma laikā ar īslaicīgas darbības metilksantīniem iespējams iegūt papildu bronholītisku efektu, pat lietojot atbilstošu  $\beta_2$ -agonistu devu.

Pēdējo desmit gadu laikā teofilīns tiek ieteikts par pretiekaisuma līdzekli bronhiālās astmas ārstēšanai kombinācijā ar inhalējamiem kortikosteroīdiem (377). Savukārt

regulāra monoterapija ar teofilīnu netiek ieteikta, jo tā ne tuvu nav tik efektīva kā ārstēšana ar inhalējamiem kortikosteroīdiem (338). Teofilīna pievienošana inhalējamiem kortikosteroīdiem dod papildu klīnisku uzlabošanu un var atvieglot stāvokli pat smagas astmas gadījumā, kad pacienti lieto perorālos steroīdus (378, 379).

Teofilīns metabolizējas aknās ar citohroma P450 1A2 un P450 3A3 līdzdalību. Teofilīna metabolismu ietekmē ļoti daudzi medikamenti: cimetidīns, ciprofloksacīns, eritromicīns, klaritromicīns, karbamazapīns, diazepams, perorālie kontraceptīvie līdzekļi u.c., kā arī vecums, smēķēšana un blakusslimības.

Potenciālās teofilīna blaknes ir slikta dūša, vemšana, uzbudinājums, pat krampji, tahikardija, sirds ritma traucējumi, hipotensija u.c. Praksē teofilīna lietošanu ierobežo šaurais terapeitiskās darbības platums un grūti prognozējama metabolisms dažādu faktoru (piemēram, smēķēšanas, blakusslimību) ietekmē. Teofilīna klīrenss ir jūtami samazināts aknu cirozes slimniekiem (380). Nestabilā vielmaiņa ir iemesls, kādēļ nepieciešama teofilīna koncentrācijas monitorēšana, jo toksiskas koncentrācijas sasniegšana saistīta ar nāves riska palielināšanos. Uzturot teofilīna koncentrāciju zemā līmenī, proti, 5 – 15 mg/l, blakņu risks ir mazs. Seruma maksimālā koncentrācija 10 – 20 mg/l robežās nodrošina pietiekamu simptomātisko efektu un mazina nepieciešamību pēc papildu bronhodilatatoriem. Pacientiem, kas jau saņem inhalējamus kortikosteroīdus, pietiekama teofilīna seruma koncentrācija var būt 5 – 10 mg/l.

#### *Ilgstošas darbības $\beta_2$ -agonisti*

Ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonisti ir adrenomimētiskās vielas, kuru darbības ilgums ir  $\geq 12$  h (381). Tāpat kā īslaicīgas darbības  $\beta_2$ -agonisti, tie atslābina bronhu gludo muskulatūru, uzlabo mukociliāro klīrensu, mazina asinsvadu caurlaidību, bet neietekmē iekaisuma aktivitāti (382, 383). Pie ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistu grupas pieder salmeterols un formoterols. Salmeterols, tāpat kā formoterols, salīdzinot ar īslaicīgas darbības  $\beta_2$ -agonistiem, uzlabo astmas simptomu kontroli (384-386), pacientu dzīves kvalitāti (387) un plaušu funkcijas rādītājus. Formoterolam ir ātrāks iedarbības sākums, kas potenciāli padara šo medikamentu derīgu lietošanai pēc vajadzības (388, 389). Šās grupas medikamenti astmas ārstēšanā lietojami tikai kopā ar inhalējamiem kortikosteroīdiem (390, 391).

Novērots, ka ārstēšana ar ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistiem saistīta ar bronhoprotektīvā efekta samazināšanos pret bronhuspazmas izraisošām vielām un jutības mazināšanos pret īslaicīgas darbības bronholītikām dažu dienu vai nedēļu laikā pēc terapijas sākuma (392-401). Tomēr tolerances attīstība ir daļēja un pastāvīgas balstterapijas laikā neprogresē (402-404). Bez tam ārstēšana ar inhalējamiem kortikosteroīdiem lielā mērā mazina tolerances attīstību pret ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistiem pastāvīgas ārstēšanas laikā (405).

Nav pierādījusies agrāk proponētā ideja par iespējamo iekaisumu un simptomu "maskējošo" ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistu efektu, kas varētu izraisīt smagu astmas paasinājumu (406, 407). Tieši pretēji, ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistu pievienošana inhalējamiem kortikosteroīdiem nodrošina astmas uzliesmojumu biežuma samazināšanos (408, 409).

#### *Kromoglicīnskābes atvasinājumi*

Neraugoties uz ilgstošu kromoglicīnskābes atvasinājumu lietošanu astmas ārstēšanā, to darbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots. Zināms, ka kromonu grupas medikamentiem piemīt spēja kavēt no IgE atkarīgo mediatoru izdalīšanos no tuklām

šūnām un mazināt bronhu hiperreaktivitāti (410, 411). Šās grupas medikamentu pretiekaisuma un ārstnieciskais efekts nav pārliecinoši pierādīts, un, salīdzinot ar inhalējamiem kortikosteroīdiem, tas ir daudz vājāks (412). Klīniskos pētījumos pierādīta protektīvā kromolīnnātrija un nātrija nedokromila ietekme pret fiziskas slodzes izraisītu bronhospazmu (413, 414). Kromonu grupas medikamentu priekšrocība ir klīniski nozīmīgu blakņu trūkums.

#### *Specifiskā imūnterapija*

Specifiskās imūnterapijas (SIT) iedarbības mehānismi nav noskaidroti. Uzskata, ka ārstēšana ar alergēnu vakcīnām nobīda līdzsvaru no Th<sub>2</sub> tipa imūnreakcijas uz Th<sub>1</sub> tipu, veicinot IL-10, IL-12 un IFN- $\gamma$  sintēzi (415-418). Ārstēšana ar alergēnu vakcīnām veicina specifiskas IgG<sub>4</sub> klases antivielas sintezēšanos (419).

SIT bronhiālās astmas pacientiem samazina bronhu reaktivitāti, astmas simptomus un medikamentu patēriņu (420-425). Pašreiz uzskata, ka SIT pacientiem ar bronhiālo astmu jāveic, ja adekvāta alergēnu ekspozīcijas mazināšana un farmakoterapija, ieskaitot inhalējamus kortikosteroīdus, nenodrošina apmierinošu simptomu kontroli. Tomēr potenciāli labāku efektu iespējams panākt, SIT uzsākot, līdzko pacientiem tiek diagnosticēta alergija, tādā veidā apturot slimības dabisko gaitu. Šobrīd SIT ir vienīgā ārstēšanas metode, kas ļauj novērst polisensibilizācijas attīstību un mazināt astmas risku. SIT uzsākšana pacientiem ar alergisku rinokonjunktivītu var apturēt astmas manifestēšanos. Specifiskās imūnterapijas nozīmi mazina fatālu blakņu risks (426).

#### *Simptomus atvieglojoši medikamenti.*

##### *Ātras darbības $\beta_2$ -agonisti*

Ātras darbības  $\beta_2$ -agonisti ir adrenomimētiskie līdzekļi, kas nodrošina strauju bronholītisko efektu dažu minūšu laikā. Pie īslaicīgas darbības  $\beta_2$ -agonistiem pieder salbutamols, terbutalīns un fenoterols. Formoterolam piemīt universālas īpašības: ātrs darbības sākums un ilgstoša iedarbība (388, 389). Ātras darbības  $\beta_2$ -agonisti ir izvēles līdzekļi astmas uzliesmojumu simptomātiskai, kā arī profilaktiskai fiziskas slodzes astmas ārstēšanai (427). Šās grupas medikamenti ir ideāli epizodiskai astmas simptomu kontrolei, bet tos nav ieteicams lietot bieži vai regulāri. Ir pierādījumi, ka regulāra ātras darbības  $\beta_2$ -agonistu lietošana var izraisīt astmas kontroles pasliktināšanos (428). Ātras darbības  $\beta_2$ -agonistu lietošana pēc vajadzības nodrošina tādu pašu astmas simptomu kontroli, plaušu funkcijas raksturlielumus, bronhu reaktivitāti kā regulāra lietošana vairākas reizes dienā (429). Nepieciešamība pēc biežām bronholītiku inhalācijām liecina par astmas uzliesmojumu. Pastāv uzskats, ka ātras darbības bronholītiku inhalācijas biežāk nekā 6 – 8 reizes dienā liecina par vāji kompensētu astmu. Šādā gadījumā jāsāk vai jāintensificē ārstēšana ar pretiekaisuma līdzekļiem. Formoterola lietošana pēc vajadzības uzlabo astmas kontroli, salīdzinot ar īsas darbības  $\beta_2$ -agonistu terbutalīnu (430).

##### *Holinolītikas*

Inhalējamās antiholīnērgiskās vielas (ipratropija bromīds, oksitropija bromīds, tiotropija bromīds) bloķē acetilholīna iedarbību bronhu nervgaļos, izraisot bronholītisku efektu. Šie medikamenti bloķē kairinošu vielu un iekaisuma mediatoru izraisītu reflektorisku bronhospazmu. Holinolītikas, tāpat kā  $\beta_2$ -agonisti, neietekmē iekaisuma aktivitāti astmas slimnieka bronhos. Holinolītikām piemīt spēja dot papildu bronholītisku efektu, pievienojot tos ātras darbības  $\beta_2$ -agonistiem (431, 432).

### Jaunākās ārstēšanas metodes

#### Anti-IgE (433).

Antivielas pret IgE ir jaunākais medikaments, kas potenciāli varētu tikt lietots bronhiālās astmas un citu atopisko slimību ārstēšanā. Anti-IgE ir IgG<sub>1</sub> klases antiViela, kas piesaistās pie IgE molekulas vietā, ar ko tā pievienojas augstas afinitātes IgE receptoram FcεRI uz tuklo šūnu virsmas. Tādā veidā tiek bloķētas ar IgE saistītās I tipa alerģiskās reakcijas (434). Ārstēšana ar anti-IgE pazemina brīvā IgE līmeni asinīs vairāk nekā par 90%. Anti-IgE ļauj mazināt astmas uzliesmojumu skaitu, astmas simptomus, inhalējamo kortikosteroīdu devu, kas nepieciešama astmas kontroles nodrošināšanai, un uzlabot plaušu funkciju (435-437).

Tomēr šobrīd nav pietiekami daudz pētījumu par anti-IgE terapeitisko efektivitāti, vēlīniem ārstēšanas rezultātiem un blaknēm. Pētījumu rezultāti liecina, ka pacientiem ar smagu persistējošu bronhiālo astmu vienalga nepieciešama ārstēšana ar inhalējamiem kortikosteroīdiem, un anti-IgE ir lietojams tikai papildterapijā. Bez tam ārstēšana ar šo medikamentu pagaidām ir daudz dārgāka nekā visas līdzšinējās terapijas metodes. Ņemot vērā iepriekš minēto, jāsecina, ka tuvākā laikā anti-IgE nekļūs par astmas ārstēšanas pamatlīdzekli.

#### Kombinētā terapija un inhalējamo kortikosteroīdu devas palielināšana bronhiālās astmas ārstēšanā

Par spīti inhalējamo kortikosteroīdu neapšaubāmai efektivitātei, daļai pacientu saglabājas iekaisums, persistē bronhu obstrukcija un astmas simptomi (438). Mehānismi, kas nosaka nepilnīgu kortikosteroīdu efektivitāti, nav skaidri. Viens no iespējamiem steroīdu efektivitātes mazināšanās mehānismiem saistīts ar glikokortikoīdu receptoru afinitātes samazināšanos. Tāpēc, lai ieņemtu attiecīgo receptoru skaitu, nepieciešama daudz augstāka glikokortikoīdu molekulu koncentrācija. Piemēram, pacientiem ar receptoru afinitātes mazināšanos glikokortikoīdu koncentrācija, kas nepieciešama CD4+ T limfocītu aktivitātes nomākšanai, var pieaugt simtiem reižu (439). Otrs kortikoīdu terapijas rezistences cēlonis ir neitrofilo leukocītu infiltrācija bronhu gļotādā. Piemēram, smēķējošiem astmas slimniekiem ārstēšana ar lielu beklometazona dipropionāta devu būtiski neietekmē bronhu reaktivitātes un plaušu funkcionālos raksturlielumus, kā arī diferencēto šūnu skaitu ierosinātās krēpās (146). Par vienu no glikokortikoīdu rezistences cēloņiem uzskata mijiedarbību starp diviem glikokortikoīdu receptoru apakštipiem. Steroīdu tipisko fizioloģisko iedarbību šūnās nosaka to piesaistīšanās pie α tipa receptora (GR-α). Savukārt glikokortikoīdu piesaistīšanās pie β tipa receptora (GR-β) nepieļauj GR-α atkarīgo iedarbību. Palielinoties GR-β izoformas receptoru skaitam, glikokortikoīdu efektivitāte mazinās (440).

Inhalējamo steroīdu devas palielināšana ieteicama gadījumos, kad pacientiem ir bieži un smagi astmas uzliesmojumi (441). Inhalējamo kortikosteroīdu devas palielināšana nevar būt bezgalīga. Visticamāk, ka maksimālo efektu iespējams panākt, ārstējot ar 1600 – 2000 μg beklometazona dipropionāta vai tam ekvipotentu cita inhalējamā kortikosteroīda devu. Klīniskos pētījumos, ārstējot ar 1000 un 2000 μg flutikazona propionāta dienā, pacientiem ar smagu persistējošu astmu nav novērota ticama plaušu funkcionālo raksturlielumu un klīnisko simptomu atšķirība (302). Lielāka deva tikai palielina sistēmisko blakņu risku, nedodot papildu klīnisko efektu (321, 324, 442). Taču,

neskatoties uz potenciālo sistēmisko blakņu risku, ārstēšana ar jebkādu inhalējamo kortikosteroīdu devu ir daudz drošāka nekā perorālo kortikosteroīdu lietošana (443, 444). Ja inhalējamo kortikosteroīdu monoterapija nesniedz pietiekamu klīnisko efektu, astmas ārstēšanas vadlīnijas iesaka kombinētu terapiju ar ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistiem (salmeterolu, formoterolu), prolongēto teofilīnu vai leukotriēnu receptoru antagonistiem (zafirlukastu, montelukastu) vai inhalējamo kortikosteroīdu devas palielināšanu. Pacientiem ar vidēji smagu persistējošu bronhiālo astmu pēc jaunajām astmas ārstēšanas vadlīnijām ārstēšana jāsāk, ordinējot kombinētu terapiju.

Kombinētās terapijas pamatā ir savstarpēji papildinoša dažādu medikamentu grupu terapeitiskā ietekme uz astmas patoģenētiskiem mehānismiem. Ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonisti iedarbojas uz bronhu gludo muskulatūru, bet inhalējamiem steroīdiem piemīt pretiekaisuma darbība. Glikokortikoīdi palielina  $\beta_2$ -adrenoreceptoru skaitu, savukārt ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonists salmeterols palielina glikokortikoīdu receptoru afinitāti (445-448). Bez tam salmeterols veicina flutikazona noteikto eozinofilo leukocītu apoptozes paātrināšanos un mazina asinsvadu veidošanos (neovaskularizāciju) bronhu gludos muskuļos (449-451). Ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistu pievienošana inhalējamiem steroīdiem uzlabo ārējās elpošanas rādītājus, samazina bronhu reaktivitāti, astmas simptomus un nepieciešamību pēc īslaicīgas darbības  $\beta_2$ -agonistu inhalācijām. Ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistu pievienošana jūtami samazina astmas uzliesmojumu risku (384, 408, 452-456). Citu pētījumu rezultāti liecina par inhalējamo kortikosteroīdu un ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistu kombinācijas lielāku efektivitāti, salīdzinot ar pārējiem kombinētās terapijas režīmiem (457-460). Inhalējamo kortikosteroīdu un ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistu kombināciju vislabāk izvēlēties, ja pacientiem ar monoterapiju nav izdevies panākt pilnīgu simptomu kontroli (441).

90. gadu sākumā un vidū tika veikta pētījumu sērija, kas pierādīja, ka ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistu pievienošana steroīdu inhalācijām ļauj sasniegt labāku astmas kontroli nekā inhalējamo steroīdu devas dubultošana (408, 454, 461-463). Divreiz mazāka inhalējamo kortikosteroīdu deva kombinācijā ar ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistiem nodrošina līdzīgu iekaisuma aktivitātes kontroli, salīdzinot ar lielāku inhalējamo glikokortikoīdu devu monoterapijā (408, 409, 464).

Ārstēšana pat ar lielu perorālo kortikosteroīdu devu vāji ietekmē cisteinilleikotriēnu ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) metabolismu. Leikotriēnu antagonistu pievienošana uzlabo astmas simptomu kontroli un plaušu funkcionālos raksturlielumus pacientiem, kas jau tiek ārstēti lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu (465-468). Leikotriēnu antagonisti ieteicami pacientiem ar fiziskas slodzes izraisītu astmu un aspirīna vai nesteroidālo pretiekaisuma līdzekļu intoleranci (441).

Papildus kortikosteroīdiem, ordinējot lēnas darbības teofilīnu, iespējams panākt gan papildu pretiekaisuma, gan bronholītisko efektu, kas ļauj uzlabot astmas kontroli (368, 469). No terapeitiskā viedokļa raugoties, teofilīna pievienošana inhalējamiem kortikosteroīdiem atzīta par lētāku un tikpat efektīvu alternatīvu kā inhalējamo kortikosteroīdu devas palielināšana (470-473).

### Bronhiālās astmas uzturošā terapija

Ārstēšanas shēmas izvēle balstās uz bronhiālās astmas smaguma pakāpes vērtējuma, pieejamiem astmas medikamentiem, veselības aprūpes sistēmas iespējām un pacienta individuālām īpatnībām un materiālām iespējām. Vadlīnijas izstrādātas, balstoties uz astmas

patoģenēzes izpratnes un klīnisko pētījumu rezultātiem, kuros salīdzinātas dažādas ārstēšanas iespējas. Viens no galveniem ārstēšanas shēmas izvēles pamatnoteikumiem ir ārstēšanas izmaksas.

### **1. Intermitējošas astmas ārstēšana**

Jaunās vadlīnijas intermitējošas astmas gadījumā iesaka tikai ārstēšanu ar ātras darbības  $\beta_2$ -agonistiem pēc vajadzības. Ātras darbības  $\beta_2$ -agonisti ir izvēles līdzekļi simptomātiskai terapijai visu astmas pakāpju ārstēšanai. Nav vēlams to lietošana biežāk kā 3 – 4 reizes diennaktī. Smagu uzliesmojumu laikā šie pacienti jāārstē kā astmas slimnieki ar vidēji smagu persistējošu astmu.

### **2. Vieglas persistējošas astmas ārstēšana**

Vieglas persistējošas astmas gadījumā tiek ieteikta pastāvīga ārstēšana ar inhalējamiem kortikosteroīdiem ( $\leq 500$   $\mu\text{g}$  beklometazona dipropionāta vai cita inhalējamā kortikosteroīda ekvipotenta deva). Par alternatīvu iespēju pacientiem, kam inhalējamo kortikosteroīdu terapija nav iespējama (pacients nevēlas lietot kortikosteroīdus, sasniegta laba slimības kontrole), vadlīnijās minēta ilgstošas darbības teofilīna, kromonu vai antileikotriēnu lietošana. Šie medikamenti ir mazāk efektīvi nekā inhalējamie kortikosteroīdi, vai arī tiem nav iepriekš paredzams efekts (piemēram, antileikotriēni).

### **3. Vidēji smagas persistējošas astmas ārstēšana**

Vidēji smagas persistējošas astmas ārstēšanas pamatā ir inhalējamo kortikosteroīdu (200 – 1000  $\mu\text{g}$  dienā) un ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistu kombinācija. Alternatīva ir inhalējamo kortikosteroīdu kombinācija ar ilgstošas darbības teofilīnu vai perorālo ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistu vai leukotriēnu antagonistu. Par alternatīvu vidēji smagas astmas pacientiem tiek uzskatīta arī inhalējamo kortikosteroīdu devas palielināšana  $>1000$   $\mu\text{g}$  dienā.

### **4. Smagas persistējošas bronhiālās astmas ārstēšana**

Pacientiem ar smagu persistējošu astmu izvēles terapija ir inhalējamie kortikosteroīdi ( $>1000$   $\mu\text{g}$  dienā) un ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonisti, kā arī viena vai vairākas no turpmāk minētajām iespējām: ilgstošas darbības teofilīns, leukotriēnu antagonistī, paldzinātas darbības orālie  $\beta_2$ -agonisti vai perorālie kortikosteroīdi. Reizēm labāku simptomu kontroli dod inhalējamo kortikosteroīdu lietošana četras reizes dienā (474, 475). Smagas persistējošas astmas ārstēšanai ieteicama minimālā efektīvā perorālo kortikosteroīdu deva.

Jāpiemin, ka izvēles līdzekļi vidēji smagas un smagas astmas ārstēšanai ir fiksēto kombināciju inhalatori (flutikazona propionāts un salmeterols, budezonīds un formoterols), kuru lietošana pacientiem ir ērtāka, saistīta ar lielāku līdzestību un lētāka nekā divu atsevišķu inhalatoru lietošana. Inhalējamo kortikosteroīdu devas mazināšana pieļaujama, ja sasniegta trīs mēnešus ilga astmas remisija.

#### *Literatūras apskata kopsavilkums*

Literatūras apskats liecina, ka, neskatoties uz izstrādātām astmas vadlīnijām un daudziem pētījumiem, joprojām ir daudz neskaidrību un problēmu. Tāpat kā jebkuram medikamentam, svarīgi ir vērtēt dažādu devu efektivitāti, precizēt minimālo efektīvo devu un noteikt maksimālo devu, kas nebūtu potenciāli bīstama pacientam. Vēl ir pārāk maz informācijas, lai izdarītu galīgus secinājumus par inhalējamo kortikosteroīdu devu noteikšanu dažāda smaguma astmas gadījumā. Nav skaidrības, kādas metodes lietot, lai optimāli kontrolētu iekaisumu plaušās (476). Terapijas efekta vērtēšana tikai pēc astmas klīniskiem simptomiem un plaušu funkcionāliem raksturlielumiem, kā tas tiek ieteikts *GINA* vadlīnijās, ir pārāk vienkāršota pieeja (198).

Nav ziņu par ilgtermiņa pētījumiem, kuros būtu analizēta dažādu inhalējamo steroīdu ietekme uz eozinofilo leukocītu izraisītu iekaisumu bronhu gļotādā. Dažos pētījumos ir aplūkota inhalējamo kortikosteroīdu ietekme uz eozinofiliem leukocītiem ierosinātās krēpās, taču mums neizdevās atrast publikācijas, kurās būtu pētīta lielas inhalējamo kortikosteroīdu devas ilglaika iedarbība uz neitrofilo iekaisumu elpceļos. Pieejamajā literatūrā mēs atradām tikai vienu pētījumu, kurā salīdzināti kombinētās ārstēšanas režīmi ar teofilīnu un leukotriēnu receptoru antagonistiem, lai gan minētie medikamenti atzīti par piltiesīgu alternatīvu vidēji smagas un smagas astmas ārstēšanā uz inhalējamo kortikosteroīdu terapijas fona (477).

## **Promocijas darba mērķis**

Astmai raksturīgā iekaisuma aktivitātes kontrole ir nepietiekoša. Neatgriezenisku organisku pārmaiņu attīstība plaušās pārsvarā saistīta ar neadekvātu astmas ārstēšanu. Disertācijas mērķis ir izstrādāt jaunas maksimāli efektīvas bronhiālās astmas aktivitātes kontroles metodes un medikamentozās ārstēšanas shēmas, kas novērstu neatgriezenisku organisku pārmaiņu attīstību astmas slimnieku elpceļos un ļautu izvairīties no zāļu izraisītām blaknēm.

## **Promocijas darba uzdevumi**

1. Izstrādāt precīzus astmas aktivitātes kontroles kritērijus, balstoties uz astmas klīnisko simptomu, plaušu funkcijas raksturlielumu, šūnu spektra noteikšanu ierosinātās krēpās un bronhu reaktivitātes monitorēšanu.
2. Noteikt optimālo inhalējamo kortikosteroīdu shēmu, kas nepieciešama vidēji smagas bronhiālās astmas ārstēšanai.
3. Novērtēt ilgstošas darbības teofilīna kā arī leikotriēnu antagonistu zafirlukasta un inhalējamo steroīdu kombinācijas klīnisko efektivitāti pacientiem ar vidēji smagu persistējošu bronhiālo astmu.
4. Atrast efektīvus kritērijus, kas ļautu prognozēt neatgriezenisku organisku pārmaiņu attīstību plaušās.

## Materiāls un metodes

### Ētiskie aspekti

Pētījums tika veikts saskaņā ar *ICH-GCP* vadlīnijām un Helsinku konferences Cilvēktiesību deklarāciju. Atļauju veikt pētījumu izsniedza Valsts bioētikas komisija. Pirms pētījuma pacienti tika iepazīstināti ar tā gaitu un nozīmi. Visi pacienti izpildīja un parakstīja informācijas un piekrišanas anketu. Pētījumā netika iekļauti bērni līdz 18 gadu vecumam, sievietes grūtnieces vai mātes, kas zīda bērnus, kā arī fertila vecuma sievietes, kas nelietoja efektīvu kontracepciju. Pacientiem bija tiesības jebkurā brīdī pārtraukt piedalīšanos pētījumā.

### Datu statistiskā apstrāde

Rezultāti tika izteikti kā vidējais aritmētiskais, kam tika aprēķināta standartnovirze, standartklūda, ticamības intervāls, kā arī asimetrijas un ekscesa rādītāji. Asimetrijas un ekscesa rādītāji tika izmantoti datu normalitātes pārbaudei. Atšķirību ticamību starp grupām, ja tās atbilda normālam sadalījumam noteica, izmantojot pāra t-testu. Atšķirību ticamību starp datu grupām, kas neatbilda normālajam sadalījumam, aprēķināja, izmantojot *Kruskalis-Wallis* metodi. Tika analizēta korelācija starp dažādiem raksturlielumiem un aprēķināta korelācijas ticamības pakāpe, izmantojot *Spearman's* korelācijas testu.

## Preteikaisuma efekta vērtēšana, ārstējot pacientus ar lielu un mazu inhalējamo kortikosteroīdu devu

### Pacientu atlase

Pētījumā tika iekļauti 18 gadu veci un vecāki pacienti nesmēķētāji<sup>a</sup> ar vidēji smagu persistējošu alergisku bronhiālo astmu pēc *GINA* astmas smaguma pakāpes kritērijiem, kas iepriekš nebija lietojuši inhalējamus kortikosteroīdus un citus alergisko iekaisumu mazinošos medikamentus (leikotriēnu antagonistus, teofilīnu, kromoglicīnskābes preparātus) vai ilgstošas darbības  $\beta_2$ -agonistus (salmeterolu, formoterolu). Pacientu FEV<sub>1</sub> pirmajā vizītē iekļāvās 60 – 80% robežās no individuālās normas, un FEV<sub>1</sub> reversibilitāte 15 – 30 minūtes pēc 400  $\mu$ g salbutamola inhalācijas bija  $\geq 15\%$ . Visiem pacientiem pirms iekļaušanas pētījumā bija izteikti paaugstināta bronhu reaktivitāte.

Pētījumā tika iekļauts 41 pacients (22 – 1. grupā, 19 – 2. grupā). Demogrāfiskie, funkcionālie un bronhu reaktivitātes raksturlielumi starp terapijas grupām pētījuma sākumā statistiski ticami neatšķīrās, izņemot pacientu masu, kas bija statistiski ticami lielāka 2. grupā (sk. 1. tab.). Šī atšķirība tika atzīta par nebūtisku, jo nespēja nopietni ietekmēt pētījuma rezultātus.

### Pētījuma gaita

Pēc divu nedēļu ievadperioda, kurā pacienti turpināja lietot tikai īslaicīgas darbības  $\beta_2$ -agonistu salbutamolu (*Ventolin*<sup>TM</sup>), vajadzības gadījumā inhalējot to no dozētā gāzu inhalatora, tie tika nejaušināti ārstēšanai divās grupās, kurās pacienti 48 nedēļas attiecīgi tika ārstēti ar 500  $\mu$ g (1. grupa) vai 100  $\mu$ g (2. grupa) flutikazona propionāta divas reizes dienā no *Diskus/Accuhaler*<sup>TM</sup> inhalatora. Simptomātiskai ārstēšanai pēc vajadzības tika izmantots īslaicīgas darbības  $\beta_2$ -agonists salbutamols (*Ventolin*<sup>TM</sup>) no dozētā gāzu inhalatora. Kontrolvizītes tika noteiktas 4, 12, 24, 36 un 48 nedēļas pēc ārstēšanas

<sup>a</sup> Par nesmēķētājiem tika atzīti pacienti, kas nesmēķē vismaz 6 mēnešus un kuru agrākais smēķēšanas stāžs nepārsniedza 10 pakgadus.

1. tabula. Pacientu demogrāfiskie, funkcionālie un bronhu reaktivitātes raksturlielumi abās terapijas grupās pirms ārstēšanas sākšanas. Dati tabulā izteikti kā vidējais aritmētiskais  $\pm$  vidējā aritmētiskā reprezentācijas intervāls. Grupu rādītāji salīdzināti, izmantojot Stjudenta t-testu. \*  $p < 0,05$

	1. grupa FP 500 $\mu$ g 2 reizes dienā	2. grupa FP 100 $\mu$ g 2 reizes dienā	p vērtība
Pacienti	22	19	
Dzimums (vīrieši/sievietes)	11/11	12/7	
Vecums (gadi)	43,2 $\pm$ 3,9	43,7 $\pm$ 5,9	0,881
Augums (cm)	168,4 $\pm$ 4,6	169,8 $\pm$ 5,0	0,673
Masa (kg)	70,4 $\pm$ 5,5	79,0 $\pm$ 5,5	0,026*
Slimības ilgums (gadi)	14,8 $\pm$ 5,3	14,2 $\pm$ 4,0	0,860
Smēķēšanas anamnēze (pakgadi)	3,4 $\pm$ 1,7	4,6 $\pm$ 2,8	0,525
FEV1,%	76,3 $\pm$ 3,9	81,7 $\pm$ 5,9	0,119
Metaholīna I <sub>g</sub> PD <sub>20</sub>	-1,680 $\pm$ 0,344	-1,430 $\pm$ 0,316	0,506

sākšanas (sk. 1. att.), kuru laikā pacientiem tika kontrolēti plaušu funkcionālie raksturlielumi, bronhu reaktivitāte, šūnu spektrs ierosinātās krēpās un eozinofilo leikocītu skaits asinīs (sk. 2. tab.).

2. tabula. Pētījuma protokola shēma

	1. vizīte	2. vizīte	3. vizīte	4. vizīte	5. vizīte	6. vizīte	7. vizīte
	- 2 nedēļas	0 nedēļas	4 nedēļas	12 nedēļas	24 nedēļas	36 nedēļas	48 nedēļas
Informācijas un piekrišanas anketas parakstīšana	X						
Bronhodilatācijas tests	X						
Spirogrāfija		X	X	X	X	X	X
Bronhoprovokācijas tests ar metaholīnu		X	X	X	X	X	X
Ierosināto krēpu iegūšana		X	X	X	X	X	X
Eozinofilo leikocītu skaita noteikšana asinīs		X	X	X	X	X	X
Pacienta dienasgrāmatas kontrole		X	X	X	X	X	X
Asins bioķīmiskās analīzes	X						X
Rīta kortizola noteikšana	X						X
Ādas alergiskie testi	X	X <sub>p</sub>					

### *Pacientu dienasgrāmata*

Pacienti visu pētījuma laiku pildīja dienasgrāmatu, atzīmējot rīta un vakara izelpas maksimumplūsmas (PEF) rādītājus, astmas lēkmju skaitu dienā, astmas epizožu skaitu naktī,  $\beta_2$ -agonistu inhalāciju skaitu un vērtējot astmas simptomus pēc noteiktas skalas: 0 – simptomu nav, 1 – minimāli simptomi vienu vai vairākas reizes dienā vai pamošanās vienu reizi naktī vai agrāk no rīta nekā parasti, 2 – simptomi vairākas reizes dienā, bet tie netraucē ikdienas darbus, vai pamošanās vairākas reizes naktī un agrāk no rīta nekā parasti, 3 – simptomi līdzīgi kā iepriekšējā gadījumā, tikai traucē ikdienas darbu vai miegu, 4 – pacients nespējīgs apmeklēt darbu dienas laikā vai nevar aizmigt visu nakti.

Izelpas maksimumplūsma (PEF) tika vērtēta, izmantojot izelpas maksimumplūsmas mērītājus *Mini-Wright™* (*Clement Clark Ltd.*, Anglija), kas plaši tiek izmantoti zinātniskos pētījumos. Katru rītu un vakaru aptuveni vienā laikā ar minēto izelpas maksimumplūsmas mēraparātu tika veikti trīs forsētās izelpas mērījumi, no kuriem dienasgrāmatā tika reģistrēts labākais.

Analizējot dienasgrāmatas datus, tika ņemts vērā vidējais astmas lēkmju skaits dienā vai pamošanās reižu skaits naktī, rīta un vakara PEF (absolūti un procentos no paredzētās normas),  $\beta_2$ -agonistu inhalāciju skaits, vidējais simptomu vērtējums pēc skalas pēdējās nedēļas laikā pirms kārtējās vizītes. No astmas brīvo dienu skaits (nav astmas lēkmju un nakts pamošanās, PEF  $\geq 80\%$  no normas, nav nepieciešamas  $\beta_2$ -agonistu inhalācijas, nav astmas simptomu) tika aprēķināts procentos no kopējā dienasgrāmatā izpildīto dienu skaita visa ārstēšanas periodā kopš iepriekšējās vizītes.

#### *Ārējās elpošanas funkcijas un reversibilitātes noteikšana*

Pētījuma laikā pacientiem tika kontrolēti ārējās elpošanas raksturlielumi (FEV<sub>1</sub>, FVC, Tifno indekss, PEF un FEF<sub>75-25%</sub>), izmantojot spirogrāfu *Jaeger MasterScreen* (*Jaeger GmbH*, Vācija) ar atbilstošu programmatūru. Mērījumi tika veikti no rīta vismaz 6 h pēc pēdējās īslaicīgas iedarbības  $\beta_2$ -agonista inhalācijas. Pacientam lūdza veikt vismaz trīs adekvātas forsētās izelpas, un datu analīzei tika ņemts mēģinājums ar labāko FEV<sub>1</sub>. FEV<sub>1</sub>% tika aprēķināts, izmantojot standartnormas. FEV<sub>1</sub>% reversibilitāti aprēķināja kā starpību starp FEV<sub>1</sub>% 15 - 30 minūtes pēc 400  $\mu$ g salbutamola inhalācijas un FEV<sub>1</sub>% pirms inhalācijas.

#### *Bronhu reaktivitātes noteikšana*

Izmeklēšana tika veikta vismaz 6 h pēc pēdējās īslaicīgas iedarbības  $\beta_2$ -agonistu inhalācijas. Pirms provokācijas pacients veica trīs forsētās izelpas, no kurām par izejas rādītāju tika izvēlēts rezultāts ar labāko FEV<sub>1</sub>. Bronhoprovokācijas tests tika veikts, izmantojot standarta provokācijas shēmu (sk. 3. tab.). Metaholīna aerosols atbilstošā koncentrācijā 3 s tika iesmidzināts krājtelpā *Volumatic™* (*Allen & Hanburys Inhalers*, Anglija), kuras tilpums ir 750 ml. Pacients veica katram solim atbilstošu skaitu ieelpu no krājtelpas. 30 s pēc inhalācijas pacients veica divas atkārtotas forsētās izelpas, no kurām tika reģistrēta izelpa ar labāko FEV<sub>1</sub>. Metaholīna deva krājtelpā tika aprēķināta, balstoties uz eksperimentāliem datiem par aerosola nosēšanos krājtelpā. Kumulatīvā metaholīna provocējošā deva, kas mazina FEV<sub>1</sub> par 20% (PD<sub>20</sub>), salīdzinot ar izejas rādītājiem, tika aprēķināta ar *Jaeger MasterScreen* bronhoprovokācijas datorprogrammas palīdzību. Pēc izmeklēšanas beigām, lai likvidētu bronhuspazmu, pacients no krājtelpas ieelpoja 400  $\mu$ g salbutamola un 10 – 15 min pēc pēdējās inhalācijas tika veikts FEV<sub>1</sub> kontrolmērījums, lai pārliecinātos par bronhu spazmas izzušanu.

#### **3. tabula. Bronhoprovokācijas testa protokols**

Solis	Vielu un tās koncentrācija	Inhalācijas	Kumulatīvā metaholīna deva (mg)
1.	0,9% NaCl	2	-
2.	0,1% metaholīns	2	0,014
3.	1% metaholīns	1	0,084
4.	1% metaholīns	2	0,224
5.	5% metaholīns	1	0,574
6.	5% metaholīns	2	1,274
7.	5% metaholīns	5	3,024
8.	5% metaholīns	5	4,774
9.	100 $\mu$ g salbutamola	4	-

### *Krēpu ierosināšana*

Tā kā saskaņā ar literatūras datiem bronhoprovokācija ar metaholīnu neietekmē šūnu spektru ierosinātās krēpās indukcija tika veikta tūlīt pēc provokācijas (478). Ierosinātās krēpas tika iegūtas pēc modificētas *Pin et al.* metodes (479). Pacients inhalēja 4% NaCl šķīdumu no ultraskaņas smidzinātāja (*TUR-USI 50*, Vācija), līdz tika iegūts ap 5 ml krēpu vai procedūra ilga 30 min. Ultraskaņas smidzinātāja daļiņu vidējais diametrs bija 5,5 μm, un šķidrums daudzums, kas tika pārvērsts aerosolā, - 2,5 ml/min. Ierosināšanas laikā pacientam periodiski lūdza atklepot un izspļaut krēpas sterilā trauciņā. Lai mazinātu siekalu piejaukumu, pirms atklepošanas pacientam mute bija jāizskalo ar ūdeni, kas tika izspļauts atsevišķā traukā. Ierosināšanas laikā drošības apsvērumu dēļ pacientiem ik pēc 5 min tika kontrolēti plaušu funkcijas rādītāji. Ja FEV<sub>1</sub> procedūras laikā mazinājās par ≥20% no sākotnējā līmeņa, krēpu ierosināšana tika pārtraukta.

### *Krēpu apstrāde (sk. 2. att.)*

Iegūtās krēpas tika uzglabātas ledusskapī +4°C temperatūrā līdz turpmākai apstrādei, bet ne ilgāk kā 2 h (233). Lai krēpas sašķeltu, tās tika sajauktas ar līdzīgu daudzumu 1 mM diitiotreitola šķīduma (DTT) Henksa buferētā fizioloģiskā šķīdumā (HBSS) un inkubētas 12 – 15 min. 37°C temperatūrā. Inkubācijas laikā ik pēc 3 min paraugs tika samaisīts, sakratot mēģeni (480).

Daļu sašķeltā parauga krāsoja ar genciānvioleto un izmantoja kopējā šūnu skaita noteikšanai Neibauera kamerā, skaitot 2x400 mazos kvadrātos. Atsevišķi skaitīja plakanā epitēlija šūnas un pārējās kodolainās šūnas.

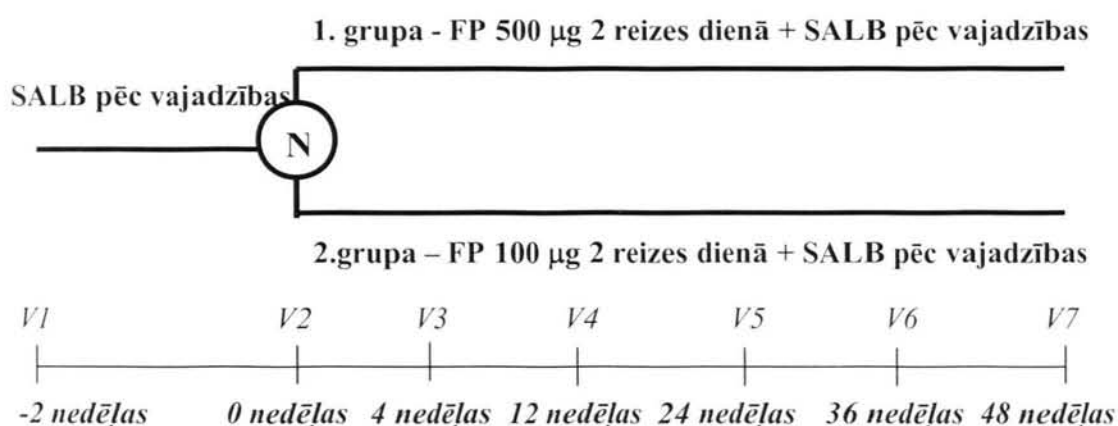
1 ml sašķeltā parauga atšķaidīja 9 ml HBSS un centrifugēja 10 min ar 1000 x g. Sedimentu izmantoja divu uztriepes preparātu pagatavošanai, kurus vēlāk krāsoja pēc *May-Grünvald-Giemsa* metodes. Nožāvētus uztriepes preparātus 8 min fiksēja metilspirtā un 8 min krāsoja ar 0,25% *May-Grünvald* šķīdumu metilspirtā, kas atšķaidīts ar vienādu daudzumu ūdens. Pēc tam krāsu nolēja un bez starpskalošanas krāsoja ar 1/50 ūdenī atšķaidītu *Giemsa* krāsu (pH = 6,7) 12 min, pēc tam preparātus īslaicīgi skaloja ar buferētu ūdeni (pH = 7) un žāvēja.

No šīm uztriepēm veica diferencēto šūnu skaitīšanu divos preparātos pa 400 identificējamām kodolainām šūnām katrā, atsevišķi skaitot plakanā epitēlija šūnas. Datu analīzei tika izmantoti vidējie diferencēto šūnu skaita rādītāji no abiem preparātiem. Ja vidējais plakanā epitēlija daudzums uztriepes preparātos un Neibauera kamerā bija ≥20%, paraugu uzskatīja par nederīgu sakarā ar pārlietu lielu siekalu piejaukumu. Krēpu analīzi veica neatkarīgs eksperts, kam nebija informācijas par pacientu klīnisko stāvokli un saņemto inhalējamo kortikosteroīdu devu.

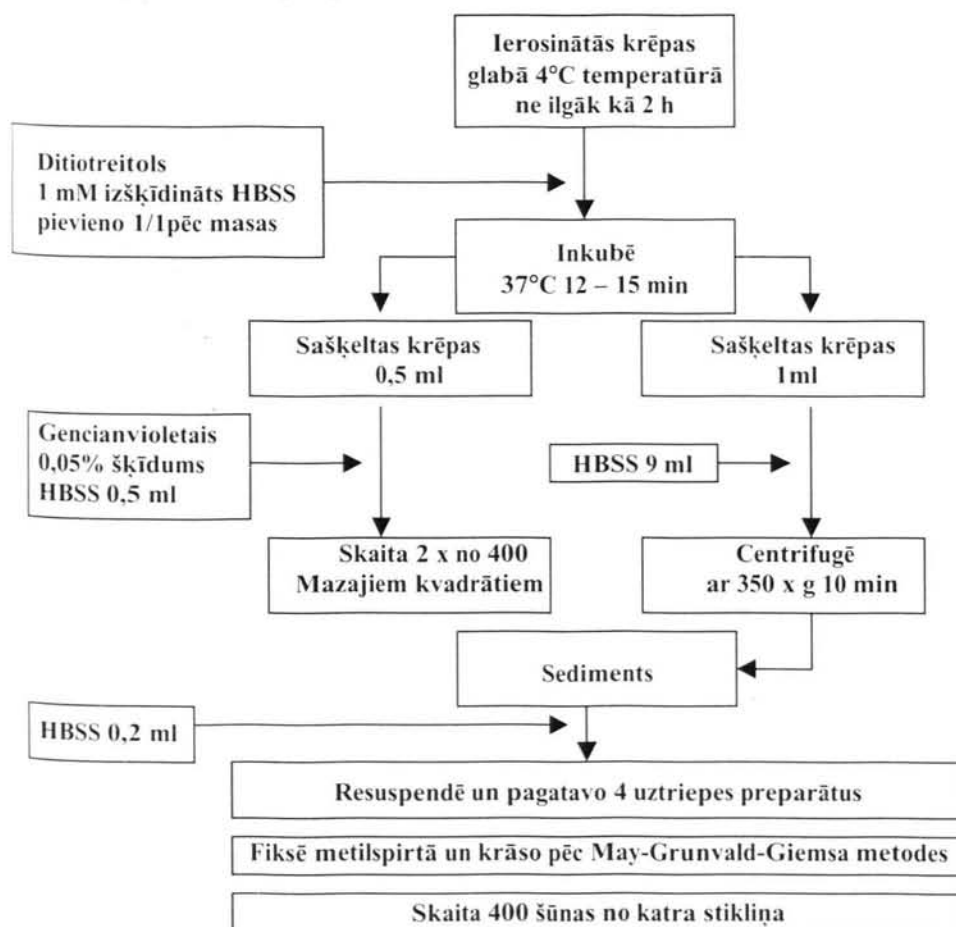
1. attēls. Atklātā salīdzinošā paralēlu grupu pētījuma shēma, kurā pacienti tika ārstēti ar 500 un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā

Ievadperiods

Ārstēšanas periods



2.attēls. Ierosināto krēpu apstrādes shēma



## Teofilīna un zafirlukasta pievienošanas efektivitāte pacientiem, kas pastāvīgi tiek ārstēti ar inhalējamiem kortikosteroīdiem

### Pacientu atlase

Šajā dubultklā nejausinātā placebo kontrolētā pētījumā tika iekļauti 18 – 60 gadus veci pacienti nesmēķētāji<sup>b</sup> ar vidēji smagu persistējošu alerģisku bronhiālo astmu pēc GINA astmas smaguma pakāpes kritērijiem. Pacientu FEV<sub>1</sub> pirmajā vizītē bija 60 – 80% no individuālās normas, un FEV<sub>1</sub> reversibilitāte 15 – 20 min pēc 200 µg salbutamola inhalācijas bija ≥15%. Maksimālā pieļaujamā inhalējamo kortikosteroīdu balstdeva bija 1000 µg diennaktī. Izslēgšanas kritēriji bija ārstēšana ar perorāliem kortikosteroīdiem četras nedēļas pirms pētījuma sākuma, ārstēšana ar citiem pretiekaisuma līdzekļiem (leikotriēnu receptoru antagonistiem, prolongēto teofilīnu, kromoniem), ilgstošas darbības β<sub>2</sub>-agonistiem vai holinolītikām, vai medikamentiem, kas būtiski ietekmē teofilīna metabolismu (kalcijs kanālu blokatori, H<sub>1</sub>- un H<sub>2</sub>-receptoru antagonistiem, antacīdiem, antikoagulantiem, diurētiskām, barbiturātiem, karbamazepīnu, antidepresantiem), un smagas blakusslimības (miokarda infarkts, nestabila stenokardija, smaga sirds mazspēja (III – IV funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas), kardiomiopātija, tahiaritmija, smaga arteriāla hipertensija (diastoliskais spiediens ≥115 mm Hg), čūlas slimība, hipertireoze, nieru mazspēja, epilepsija, zināma malignitāte vai HIV infekcija).

Ārstēšanas periodam tika nejausināti 22 pacienti (sk. 4. tab.). Demogrāfiskie un funkcionālie raksturlielumi starp pacientu grupām nejausināšanas brīdī būtiski neatšķīrās, izņemot PEF%, kas placebo grupā bija jūtami mazāks nekā pacientu grupā, kas turpmāk saņēma teofilīnu (p<0,05).

4. tabula. Pacientu demogrāfiskie un funkcionālie raksturlielumi pētījuma grupās pirms ārstēšanas uzsākšanas (4. vizīte). Dati tabulā izteikti kā vidējais aritmētiskais ± vidējā aritmētiskā reprezentācijas intervāls. Grupu rādītāji salīdzināti, izmantojot Stjudenta t-testu. \* p<0,05, salīdzinot ar teofilīna grupu.

	Teofilīna grupa 350/500 mg 2 reizes dienā	Zafirlukasta grupa 20 mg 2 reizes dienā	Placebo grupa
Pacienti	9	8	5
Dzimums (vīrieši/sievietes)	4/5	3/5	1/4
Vecums (gadi)	41,1 ± 8,9	45,1 ± 11,0	45,4 ± 7,1
Augums (cm)	171,7 ± 6,1	169 ± 5,7	167 ± 19,8
Masa (kg)	73,8 ± 8,7	71,0 ± 14,1	74,0 ± 15,3
Inhalējamo kortikosteroīdu deva (µg/diennaktī)	872 ± 538	769 ± 353	990 ± 751
FEV <sub>1</sub> (%) <sup>c</sup>	90,0 ± 11,7	85,6 ± 9,9	93,5 ± 8,6
PEF (%)	103,2 ± 10,3	88,7 ± 14,2	87,1 ± 11,3*
Astmas lēkmes (skaits/nedēļā)	0,90 ± 1,02	0,88 ± 2,10	1,40 ± 3,89
Nakts pamošanās (skaits/nedēļā)	2,78 ± 2,10	3,63 ± 3,30	3,00 ± 5,12
β <sub>2</sub> -agonistu inhalācijas (skaits/nedēļā)	7,56 ± 6,77	11,38 ± 5,69	10,20 ± 12,05
Astmas simptomi. skala (0-3)	0,96 ± 0,40	0,92 ± 0,40	0,53 ± 0,47
Teofilīna koncentrācija serumā (mg/l)	9,3 ± 1,4	11,5 ± 2,1	12,9 ± 4,0

<sup>b</sup> Par nesmēķētājiem tika atzīti pacienti, kas nesmēķē vismaz 6 mēnešus un kam agrākais smēķēšanas stāžs nepārsniedza 10 pakadus.

<sup>c</sup> Vidējais FEV<sub>1</sub>% pirms nejausināšanas 4. vizītē pēc teofilīna "titrēšanas" perioda.

### *Pētījuma norise (sk. 3. att.)*

Pētījums sākās ar četru nedēļu ilgu ievada jeb teofilīna "titrēšanas" periodu. Gan ievadperiodā, gan pēc nejausināšanas ārstēšanas laikā pacienti turpināja lietot savu inhalējamo kortikosteroīdu preparātu iepriekšējā devā, kā arī iepriekš lietoto īslaicīgas darbības  $\beta_2$ -agonistu pēc vajadzības. Pirmo divu nedēļu laikā visi pacienti tika ārstēti ar 350 mg prolongētā teofilīna preparāta *Bronchoretard*<sup>TM</sup> (*Klingé Pharma GmbH*, Vācija) kapsulām divas reizes dienā. Pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa (2. vizītē) pacientiem tika kontrolēta teofilīna koncentrācija plazmā. Paredzētā terapeitiskā teofilīna koncentrācija bija 7,5 – 17,5 mg/l. Ja teofilīna koncentrācija pārsniedza 17,5 mg/l, pacientus izslēdza no pētījuma, lai izvairītos no toksiskām reakcijām zāļu pārdozēšanas dēļ. Ja teofilīna koncentrācija nerasniedza 7,5 mg/ml, deva turpmākās nedēļas laikā tika palielināta līdz 500 mg divas reizes dienā, un teofilīna koncentrācija atkārtoti tika kontrolēta vienu nedēļu vēlāk (3. vizītē). Ja teofilīna koncentrācija plazmā pēc ārstēšanas ar 500 mg divas reizes dienā joprojām nerasniedza 7,5 mg/l, pacientu no pētījuma izslēdza.

Pacientus, kam tika sasniegta atbilstošā teofilīna koncentrācija un kam FEV<sub>1</sub> ievadperiodā bija palielinājies  $\geq 15\%$ , nejausināja turpmākai 12 nedēļu ilgai ārstēšanai ar teofilīnu 350/500 mg divas reizes dienā, zafirlukastu (*Accolate*<sup>TM</sup>, *Zeneca Pharmaceuticals*, Anglija) 20 mg divas reizes dienā vai placebo.

### *Pacientu dienasgrāmata*

Ievada un ārstēšanas periodā pacienti dienasgrāmatā reģistrēja rīta izelpas maksimumplūsmas (PEF) mērījumus, astmas lēkmju skaitu dienā un nakts pamošanās reižu skaitu naktī, īslaicīgas darbības  $\beta_2$ -agonistu inhalāciju skaitu un astmas simptomus (klepus, elpas trūkums, sēkšana). PEF noteikšanai tika izmantots izelpas maksimumplūsmas mērītājs *Vitalograph*<sup>®</sup> (*Ennis*, Īrija). No trim pareiziem mērījumiem dienasgrāmatā tika reģistrēts labākais rezultāts. Astmas simptomi kopumā un katrs atsevišķi (klepus, elpas trūkums, sēkšana) tika raksturoti pēc smaguma pakāpes: 0 – simptomu nav, 1 – viegli simptomi, 2 – vidēji smagi simptomi, 3 – smagi simptomi.

### *Ārējās elpošanas funkcijas un reversibilitātes noteikšana*

Pētījuma laikā pacientiem tika kontrolēta ārējās elpošanas funkcija (FEV<sub>1</sub>, FVC, Tifno indekss, PEF un FEF<sub>75-25%</sub>), izmantojot spirogrāfu *Jaeger MasterScreen* (*Jaeger GmbH*, Vācija) ar atbilstošu programmatūru. Mērījumi tika veikti no rīta vismaz 6 h pēc pēdējās īslaicīgas darbības  $\beta_2$ -agonista inhalācijas. Pacientam lūdza veikt vismaz trīs adekvātas forsētās izelpas, un datu analīzei tika izmantots mēģinājums ar labāko FEV<sub>1</sub>. FEV<sub>1</sub>% tika aprēķināts, izmantojot standartnormu tabulas pēc pacienta dzimuma, auguma un masas. FEV<sub>1</sub>% reversibilitāti aprēķināja kā starpību starp FEV<sub>1</sub>% 15 - 20 min pēc 200  $\mu$ g fenoterola jeb *Berotec*<sup>TM</sup> (*Boehringer Ingelheim*, Vācija) inhalācijas no dozētā gāzu inhalatora un FEV<sub>1</sub>% pirms inhalācijas. Fenoterola inhalāciju veica no krājtelpas *Volumatic*<sup>TM</sup> (*Allen & Hanburys*, Anglija).

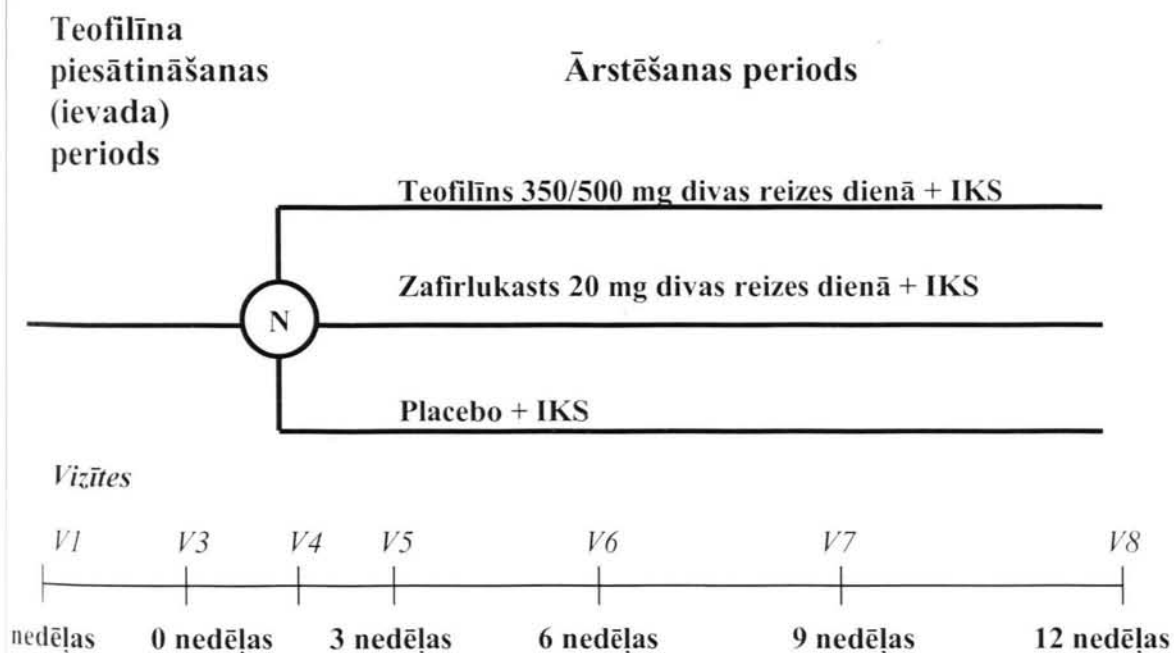
### *Laboratoriskie izmeklējumi*

Pacientam 1. un 8. apmeklējuma laikā tika noteikta pilna asinsaina, veikti asins bioķīmiskie izmeklējumi un urīna skrīnings uz olbaltumu. Visu pētījuma laiku (no 2. līdz 8. vizītei) tika kontrolēta teofilīna koncentrācija plazmā.

### *Līdzestības kontrole*

Pacientu līdzestība tika kontrolēta, skaitot atlikušās kapsulas izlietotos medikamenta saiņojumos un nosakot teofilīna koncentrāciju plazmā.

3. attēls. Nejausinātā dubultklā ar placebo kontrolētā pētījuma shēma, kurā salīdzināta ārstēšana ar 350 vai 500 mg teofilīna divas reizes dienā, 20 mg zafirlukasta divas reizes dienā vai placebo pacientiem, kas lieto inhalējamos kortikosteroīdus (IKS) līdz 1000 µg dienā



## Rezultāti

### Pretiekaisuma efekta vērtēšana, ārstējot pacientus ar lielu un mazu inhalējamo kortikosteroīdu devu

Pētījuma ievadperiodā tika iekļauti 44 pacienti. Ārstēšanai tika nejaušināts 41 pacients. Divi pacienti ievadperiodā tika izslēgti no pētījuma līdzestības trūkuma dēļ. Vienai pacientei šai laikā novēroja akūtu astmas uzliesmojumu, kura ārstēšanai tika nozīmēti perorālie kortikosteroīdi. Ārstēšanas periodā astmas uzliesmojuma dēļ no pētījuma izstājās trīs pacienti. Visi šie pacienti tika ārstēti ar mazu inhalējamo kortikosteroīdu devu (100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā). Diviem pacientiem bija nepieciešama ārstēšana ar perorāliem kortikosteroīdiem, bet vienam pacientam tika palielināta inhalējamo kortikosteroīdu deva. Grupā, kas tika ārstēta ar 500 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā, neviens pacients astmas uzliesmojuma dēļ no pētījuma neizstājās.

Pētījuma rezultāti apkopoti 5. tabulā. Statistiski ticamu absolūtā FEV<sub>1</sub>(L) uzlabošanās, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, novēroja abās grupās jau pēc četrām nedēļām (p<0,001). Otrā pacientu grupā pēc 24. ārstēšanas nedēļas novēroja tendenci uz FEV<sub>1</sub> mazināšanos, un, salīdzinot ar izejas datiem, plaušu funkcionālo raksturlielumu pārmaiņas vairs nebija statistiski ticamas. Ticama atšķirība starp abām grupām visa pētījuma laikā netika sasniegta (sk. 4. att.).

Līdzīgi statistiski ticamu FEV<sub>1</sub>% uzlabošanās novēroja abās grupās jau no 4. nedēļas (p<0,001). Tāpat tika novērota FEV<sub>1</sub>% pazemināšanās 2. grupā, sākot ar 24. nedēļu, kad plaušu funkcionālo raksturlielumu pārmaiņas, salīdzinot ar izejas līmeni, vairs nebija statistiski ticamas. Ticama atšķirība starp grupām tika sasniegta tikai 24. nedēļā (p=0,013) (sk. 5. att.) Visa pētījuma laikā FEV<sub>1</sub>(L) un FEV<sub>1</sub>% pārmaiņas jeb ΔFEV<sub>1</sub>(L) un ΔFEV<sub>1</sub>% bija statistiski ticami labākas 1. grupā.(sk. 6. un 7. att.) Dati par raksturlielumu pārmaiņām apkopoti 6. tabulā.

Sākumā abās grupās novēroja statistiski ticamu bronhu reaktivitātes (lgPD<sub>20</sub>) mazināšanos (p<0,05). Pacientiem, kas tika ārstēti ar 500 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā, bronhu reaktivitāte turpināja pakāpeniski mazināties visu atlikušo pētījuma laiku. Turpretī 2. grupā ticamu uzlabošanās mēs novērojām tikai no 4. līdz 24. nedēļai (p<0,05). Pēc 24. nedēļas šiem pacientiem novēroja bronhu reaktivitātes palielināšanos. Bronhu reaktivitātes normalizēšanos (metaholīna PD<sub>20</sub> >4,8 mg) 48 nedēļu laikā novēroja 4 pacientiem 1. grupā un 3 pacientiem 2. grupā. starp grupām sasniedza ticamību tikai 48. nedēļā pēc ārstēšanas uzsākšanas (sk. 8. att.). Salīdzinot bronhu reaktivitātes pārmaiņas jeb ΔlgPD<sub>20</sub>, ticamas atšķirības starp grupām novēroja tikai 36. un 48. ārstēšanas nedēļā (p<0,05) (sk. 9. att.).

Ārstēšana ar 500 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā nodrošināja pakāpenisku eozinofilo leukocītu relatīvā skaita mazināšanos ierosinātās krēpās visas ārstēšanas laikā. Mazināšanās sasniedza statistisku ticamību, sākot no 12. ārstēšanas nedēļas (p<0,05). Ticamu eozinofilijas samazināšanos 4. ārstēšanas nedēļā novēroja arī pacientiem, kas saņēma 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā, bet šis efekts nebija stabils turpmākās ārstēšanas gaitā. No 24. terapijas nedēļas 1. grupā mēs novērojām statistiski ticami mazāku eozinofiliju ierosinātās krēpās nekā 2. grupā (p<0,05) (sk. 10. att.). Eozinofilo leukocītu relatīvā skaita samazināšanās (ΔEo%), salīdzinot ar sākotnējo skaitu, 1. grupā bija ievērojami izteiktāka 12., 24. un 36. ārstēšanas nedēļā (p<0,05) (sk. 11. att.).

5. tabula. Ārējās elpošanas raksturlielumu, bronhu reaktivitātes, ierosināto krēpu šūnu spektra pārmaiņu un pacienta dienasgrāmatas datu [nakts pamošanās, astmas lēkmes dienā, rīta PEF (rPEF), vakara PEF (vPEF),  $\beta_2$ -agonistu inhalāciju, astmas simptomu] dinamika 48 nedēļu ārstēšanas kursa laikā ar 500  $\mu\text{g}$  (1. grupa) un 100  $\mu\text{g}$  (2. grupa) flutikazona propionāta divas reizes dienā. Dati izteikti kā vidējais aritmētiskais  $\pm$  vidējā aritmētiskā reprezentācijas intervāls

		Izejas dati	Pēc 4 nedēļām	Pēc 12 nedēļām	Pēc 24 nedēļām	Pēc 36 nedēļām	Pēc 48 nedēļām
<b>Plaušu funkcijas raksturlielumi un bronhu reaktivitāte</b>							
FEV <sub>1</sub> (l)	1.	2,48 $\pm$ 0,27	3,20 $\pm$ 0,34	3,33 $\pm$ 0,35	3,42 $\pm$ 0,40	3,12 $\pm$ 0,32	3,14 $\pm$ 0,34
	2.	2,73 $\pm$ 0,32	3,16 $\pm$ 0,47	3,07 $\pm$ 0,49	2,97 $\pm$ 0,50	2,81 $\pm$ 0,56	2,96 $\pm$ 0,50
FEV <sub>1</sub> (%)	1.	76,3 $\pm$ 3,9	98,9 $\pm$ 4,0	102,5 $\pm$ 2,4	104,3 $\pm$ 4,4	95,9 $\pm$ 3,5	97,1 $\pm$ 4,7
	2.	81,7 $\pm$ 5,9	93,6 $\pm$ 8,5	91,8 $\pm$ 11,4	88,7 $\pm$ 11,3	83,3 $\pm$ 12,7	88,6 $\pm$ 11,2
lg PD <sub>20</sub>	1.	-1,68 $\pm$ 0,34	-0,85 $\pm$ 0,27	-0,82 $\pm$ 0,38	-0,65 $\pm$ 0,47	-0,39 $\pm$ 0,48	-0,25 $\pm$ 0,43
	2.	-1,43 $\pm$ 0,32	-0,91 $\pm$ 0,49	-0,68 $\pm$ 0,50	-0,68 $\pm$ 0,47	-1,00 $\pm$ 0,52	-1,45 $\pm$ 0,58
<b>Diferenciālais šūnu skaits ierosinātajās krēpās un eozinofilo leikocītu skaits asinīs</b>							
Neplakano šūnu skaits (šūnas/ $\mu\text{l}$ )	1.	2661 $\pm$ 721	2820 $\pm$ 722	5273 $\pm$ 2495	3630 $\pm$ 1414	4505 $\pm$ 1760	2379 $\pm$ 613
	2.	3901 $\pm$ 1453	2562 $\pm$ 751	2845 $\pm$ 835	2592 $\pm$ 719	2566 $\pm$ 812	3401 $\pm$ 778
Br (%)	1.	10,3 $\pm$ 3,2	4,7 $\pm$ 1,3	2,2 $\pm$ 0,9	13,2 $\pm$ 3,3	9,8 $\pm$ 3,0	9,2 $\pm$ 2,1
	2.	6,2 $\pm$ 3,1	9,6 $\pm$ 2,1	11,0 $\pm$ 2,4	13,0 $\pm$ 5,7	14,0 $\pm$ 4,7	14,9 $\pm$ 4,2
Eo (%)	1.	18,0 $\pm$ 8,9	12,1 $\pm$ 6,1	7,6 $\pm$ 3,7	3,5 $\pm$ 0,2	3,5 $\pm$ 2,3	4,8 $\pm$ 3,9
	2.	19,2 $\pm$ 5,8	10,0 $\pm$ 3,6	21,5 $\pm$ 9,6	18,6 $\pm$ 7,1	19,2 $\pm$ 9,3	11,9 $\pm$ 7,4
Ne (%)	1.	30,6 $\pm$ 6,7	26,7 $\pm$ 4,2	49,7 $\pm$ 7,4	44,3 $\pm$ 7,5	43,9 $\pm$ 11,2	44,2 $\pm$ 9,9
	2.	28,5 $\pm$ 7,6	30,1 $\pm$ 7,0	31,6 $\pm$ 8,6	19,5 $\pm$ 6,2	24,4 $\pm$ 5,7	32,7 $\pm$ 6,8
Ma (%)	1.	38,1 $\pm$ 6,8	49,1 $\pm$ 7,9	38,8 $\pm$ 6,2	38,8 $\pm$ 7,0	40,6 $\pm$ 8,3	50,7 $\pm$ 7,3
	2.	44,2 $\pm$ 7,0	47,2 $\pm$ 8,2	38,4 $\pm$ 7,9	48,7 $\pm$ 7,6	41,2 $\pm$ 9,1	41,3 $\pm$ 7,5
Ly (%)	1.	0,8 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,8	0,5 $\pm$ 0,2
	2.	0,8 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,5	0,6 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,3
Eo asinīs (%)	1.	8,3 $\pm$ 1,8	4,1 $\pm$ 0,7	2,4 $\pm$ 0,6	3,0 $\pm$ 0,8	2,3 $\pm$ 0,4	2,7 $\pm$ 0,5
	2.	7,3 $\pm$ 1,2	6,6 $\pm$ 0,6	5,9 $\pm$ 1,2	5,6 $\pm$ 1,1	4,9 $\pm$ 1,5	5,6 $\pm$ 1,3
<b>Pacientu dienasgrāmatas dati</b>							
rPEF (l/min)	1.	357 $\pm$ 46	455 $\pm$ 45	449 $\pm$ 48	455 $\pm$ 42	450 $\pm$ 48	451 $\pm$ 49
	2.	397 $\pm$ 58	415 $\pm$ 63	410 $\pm$ 64	426 $\pm$ 66	415 $\pm$ 59	426 $\pm$ 58
rPEF (%)	1.	77,5 $\pm$ 4,7	96,1 $\pm$ 6,0	96,8 $\pm$ 6,5	98,3 $\pm$ 5,2	97,4 $\pm$ 6,5	97,1 $\pm$ 6,0
	2.	80,0 $\pm$ 5,1	93,2 $\pm$ 9,4	91,9 $\pm$ 8,9	95,1 $\pm$ 9,2	94,3 $\pm$ 8,2	96,3 $\pm$ 8,6
vPEF (l/min)	1.	372 $\pm$ 48	463 $\pm$ 42	458 $\pm$ 46	455 $\pm$ 41	449 $\pm$ 44	450 $\pm$ 44
	2.	388 $\pm$ 55	411 $\pm$ 62	401 $\pm$ 68	425 $\pm$ 69	424 $\pm$ 60	429 $\pm$ 61
vPEF (%)	1.	78,9 $\pm$ 6,5	98,4 $\pm$ 6,1	98,3 $\pm$ 6,2	98,4 $\pm$ 6,1	96,8 $\pm$ 6,5	96,8 $\pm$ 6,4
	2.	81,9 $\pm$ 6,5	97,4 $\pm$ 7,9	91,8 $\pm$ 9,1	95,9 $\pm$ 8,2	92,0 $\pm$ 7,6	94,2 $\pm$ 7,5
PEF variabilitāte (%)	1.	8,4 $\pm$ 1,3	5,9 $\pm$ 1,5	3,2 $\pm$ 0,8	3,7 $\pm$ 1,1	4,1 $\pm$ 1,0	4,9 $\pm$ 1,4
	2.	10,5 $\pm$ 3,2	6,7 $\pm$ 1,0	4,1 $\pm$ 1,1	6,1 $\pm$ 1,2	4,9 $\pm$ 1,6	4,8 $\pm$ 1,1
Astmas lēkmes dienās	1.	1,50 $\pm$ 0,74	0,38 $\pm$ 0,28	0,26 $\pm$ 0,18	0,24 $\pm$ 0,22	0,20 $\pm$ 0,18	0,22 $\pm$ 0,20

dienā	2	1,25 ± 0,49	0,44 ± 0,62	0,42 ± 0,57	0,41 ± 0,57	0,54 ± 0,58	0,48 ± 0,57
Nakts pamošanās	1.	1,24 ± 0,35	0,37 ± 0,20	0,17 ± 0,19	0,19 ± 0,20	0,23 ± 0,22	0,25 ± 0,24
	2.	1,20 ± 0,22	0,29 ± 0,24	0,27 ± 0,21	0,26 ± 0,21	0,23 ± 0,21	0,20 ± 0,17
β <sub>2</sub> -agonistu inhalācijas dienā	1.	1,99 ± 0,52	0,94 ± 0,41	0,67 ± 0,38	0,56 ± 0,33	0,23 ± 0,16	0,23 ± 0,17
	2.	1,35 ± 0,52	0,61 ± 0,35	0,39 ± 0,29	0,51 ± 0,33	0,55 ± 0,26	0,49 ± 0,23
β <sub>2</sub> -agonistu inhalācijas naktī	1.	1,34 ± 0,47	0,64 ± 0,40	0,39 ± 0,25	0,23 ± 0,19	0,14 ± 0,17	0,16 ± 0,17
	2.	1,11 ± 0,36	0,34 ± 0,19	0,17 ± 0,14	0,27 ± 0,21	0,24 ± 0,19	0,30 ± 0,18
β <sub>2</sub> -agonistu inhalācijas kopā	1.	1,99 ± 0,52	0,94 ± 0,41	0,67 ± 0,38	0,56 ± 0,33	0,23 ± 0,16	0,23 ± 0,17
	2.	1,35 ± 0,52	0,61 ± 0,35	0,39 ± 0,29	0,51 ± 0,33	0,55 ± 0,26	0,49 ± 0,23
Astmā simptomi dienā (0-4)	1.	2,72 ± 0,43	0,88 ± 0,46	0,88 ± 0,58	0,78 ± 0,50	0,36 ± 0,24	0,35 ± 0,33
	2.	2,32 ± 0,50	0,81 ± 0,44	0,66 ± 0,37	0,65 ± 0,42	0,61 ± 0,36	0,54 ± 0,35
Astmā simptomi naktī (0-4)	1.	1,36 ± 0,34	0,56 ± 0,36	0,37 ± 0,25	0,18 ± 0,18	0,22 ± 0,22	0,23 ± 0,23
	2.	1,26 ± 0,17	0,12 ± 0,17	0,14 ± 0,16	0,12 ± 0,16	0,15 ± 0,15	0,15 ± 0,15
Astmā simptomi kopā (0-4)	1.	1,36 ± 0,34	0,56 ± 0,36	0,37 ± 0,25	0,18 ± 0,18	0,22 ± 0,22	0,23 ± 0,23
	2.	1,11 ± 0,17	0,12 ± 0,17	0,13 ± 0,16	0,12 ± 0,17	0,14 ± 0,16	0,14 ± 0,16
Dienas bez astmas (%)	1.	2,3 ± 3,5	38,2 ± 17,0	44,1 ± 17,1	56,2 ± 17,5	56,4 ± 17,0	68,4 ± 14,9
	2.	2,5 ± 2,9	48,8 ± 16,4	54,3 ± 15,6	57,0 ± 17,7	51,7 ± 19,0	56,5 ± 18,9

Mēs novērojām arī statistiski ticamu relatīvā neitrofilo leukocītu skaita palielināšanos ierosinātās krēpās 1. grupā no 12. – 48. ārstēšanas nedēļai, salīdzinot ar sākotnējo skaitu un 2. grupu ( $p < 0,05$ ) (sk. 12. att.). 12. – 48. ārstēšanas nedēļā ticamas bija arī neitrofilo leukocītu relatīvā skaita pārmaiņas ( $\Delta Ne\%$ ), salīdzinot abas terapijas grupas ( $p < 0,05$ ) (sk. 13. att.).

Ticamu eozinofilo leukocītu relatīvā skaita mazināšanos asinīs novēroja gan pacientiem, kas tika ārstēti ar lielu (no 4. ārstēšanas nedēļas), gan ar mazu inhalējamo kortikosteroīdu devu (no 12. ārstēšanas nedēļas).  $\Delta Eo\%$  uzlabošanās visa pētījuma laikā bija ievērojami izteiktāka pacientiem, kas saņēma ārstēšanu ar 500  $\mu g$  divas reizes dienā (sk. 14. un 15. att.).

Statistiski nozīmīgu absolūtā un procentuālā rīta PEF (rPEF) palielināšanos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, novēroja abās grupās. Lai gan rPEF vidējā vērtība 1. grupā bija lielāka visu ārstēšanas periodu, taču atšķirība nerasniedza statistisku ticamību. Absolūtā rPEF (l/min.) pieaugums 1. grupā statistiski ticami pārsniedza rPEF pieaugumu ( $\Delta rPEF$ ) 2. grupā ( $p < 0,001$ ) (sk. 16. att.). Savukārt relatīvā rPEF% pieaugums ( $\Delta rPEF\%$ ) starp abām grupām ticami neatšķīrās. Līdzīgi abās grupās novēroja arī statistiski nozīmīgu absolūtā vakara PEF (vPEF l/min.) uzlabošanos, bet atšķirības grupu starpā nebija ticamas.  $\Delta vPEF$  (l/min.) ticamu atšķirību sasniedza tikai no 4. līdz 24. ārstēšanas nedēļai. Relatīvais  $\Delta vPEF\%$  abu grupu starpā ticami neatšķīrās.

Analizējot pacientu dienasgrāmatu datus, mēs novērojām, ka ārstēšana ar 500  $\mu g$  flutikazona propionāta divas reizes dienā izraisa stabilu statistiski ticamu PEF (l/min.) palielināšanos jau otrajā ārstēšanas dienā, turpretī 2. grupā vidējais PEF (l/min.) būtiski pieauga tikai 15. ārstēšanas dienā (sk. 18. att.). PEF% 1. grupā ticami palielinājās otrajā ārstēšanas dienā, bet grupā, kurā pacienti saņēma 100  $\mu g$  flutikazona propionāta divas reizes dienā, - sestajā ārstēšanas dienā (sk. 19. att.).

Vidējās PEF svārstības diennakts laikā ārstēšanas dēļ būtiski samazinājās, gan ārstējot ar 500 µg, gan 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā, taču ticama atšķirība grupu starpā tika novērota tikai 24. ārstēšanas nedēļā ( $p=0,003$ ) (sk. 20. att.).

Mēs novērojām astmas simptomu,  $\beta_2$ -agonistu inhalāciju un asimptomātisko dienu skaita statistiski ticamu mazināšanos abās grupās. Klīnisko simptomu intensitāte abās grupās būtiski neatšķīrās (sk. 21. att.). Netika novērota arī būtiska atšķirība asimptomātisko dienu skaita ziņā (sk. 22. att.). Analizējot datus par  $\beta_2$ -agonistu patēriņu dienā un kopējo inhalāciju skaitu diennakts laikā, 36. un 48. ārstēšanas nedēļā novēroja nozīmīgi lielākas bronholītiku inhalāciju skaita pārmaiņas 1. grupā (sk. 23. un 24. att.).

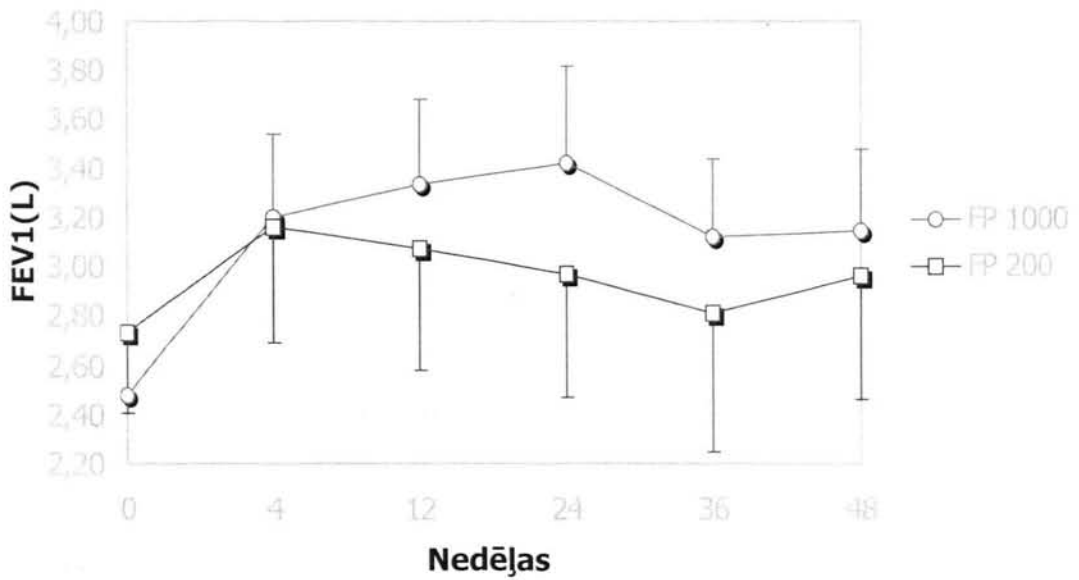
Mēs novērojām ticamu korelāciju starp neitrofilo leukocītu relatīvo skaitu ierosinātās krēpās un astmas simptomiem gan pacientiem, kas vēl nebija ārstēti ar inhalējamiem kortikosteroīdiem ( $k=0,50$ ;  $p<0,05$ ), gan pacientiem, kam uz steroīdu terapijas fona nebija sasniegta klīniska remisija ( $k=0,47$ ;  $p<0,05$ ) (sk. 25. un 26. att.). Pacientiem, kas nebija lietojuši inhalējamus kortikosteroīdus, pētījuma sākumā bronhu reaktivitāte ( $\lg PD_{20}$ ) apgriezti korelēja ar astmas klīniskiem simptomiem ( $k=-0,50$ ;  $p<0,05$ ) (sk. 27. att.). Ar inhalējamiem steroīdiem neārstēto pacientu grupā tika novērota apgriezta korelācija starp  $FEV_1(L)$  un relatīvo eozinofilo leukocītu skaitu asinīs ( $k=-0,45$ ;  $p<0,05$ ) (sk. 28. att.). Tāpat ticami korelēja eozinofilo leukocītu relatīvais skaits ierosinātās krēpās ar eozinofilo leukocītu relatīvo skaitu asinīs ( $k=0,63$ ;  $p<0,05$ ) (sk. 29. att.).

Mums neizdevās pierādīt ticamu metaholīna  $PD_{20}$  korelāciju ar relatīvo eozinofilo leukocītu skaitu ierosinātās krēpās ne pirms ne pēc inhalējamo kortikosteroīdu terapijas uzsākšanas (attiecīgi  $k=0,17$  un  $k=-0,19$ ;  $p>0,05$ ). Netika novērota korelācija arī starp bronhu reaktivitātes raksturlielumiem un neitrofilo leukocītu skaitu ierosinātās krēpās (attiecīgi  $k=-0,08$  un  $k=-0,02$ ;  $p>0,05$ ).

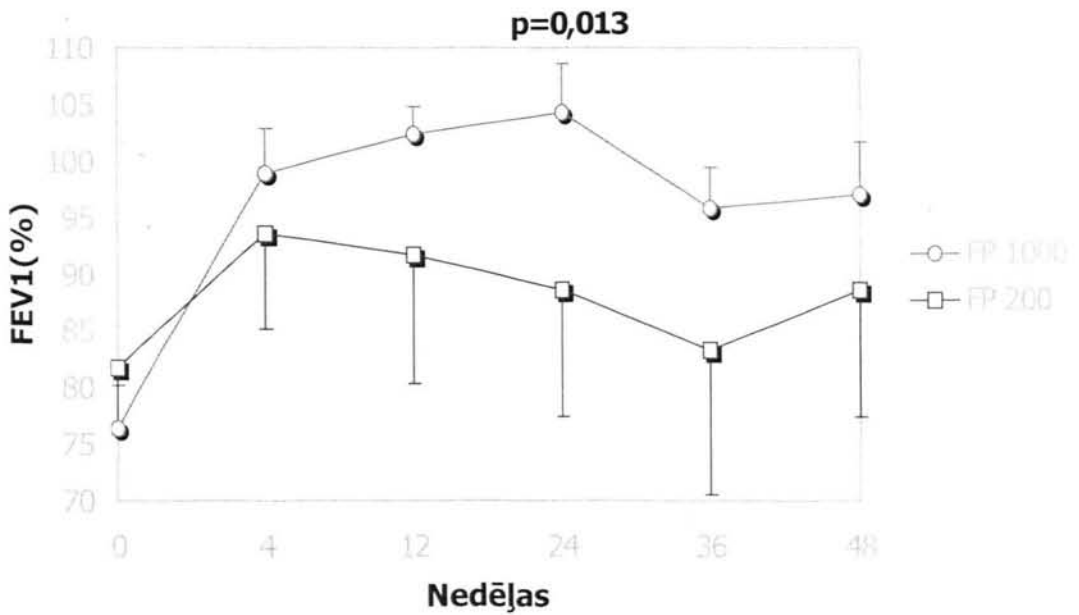
6. tabula. Ārējās elpošanas raksturlielumu, bronhu reaktivitātes, ierosināto krēpu šūnu spektra un pacienta dienasgrāmatas datu pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem 48 nedēļu ārstēšanas kursa laikā ar 500 µg (1. grupa) un 100 µg (2. grupa) flutikazona propionāta divas reizes dienā. Dati izteikti kā vidējais aritmētiskais ± vidējā aritmētiskā reprezentācijas intervāls.

		Pēc 4 nedēļām	Pēc 12 nedēļām	Pēc 24 nedēļām	Pēc 36 nedēļām	Pēc 48 nedēļām
ΔFEV1 (L)	1.	0,72 ± 0,17	0,85 ± 0,15	0,93 ± 0,21	0,64 ± 0,16	0,66 ± 0,19
	2.	0,44 ± 0,23	0,34 ± 0,27	0,25 ± 0,28	0,08 ± 0,03	0,23 ± 0,26
ΔFEV1 (%)	1.	22,6 ± 4,8	26,2 ± 3,3	27,9 ± 5,2	19,6 ± 4,5	20,8 ± 5,2
	2.	11,9 ± 6,0	10,1 ± 7,4	7,0 ± 8,0	1,6 ± 9,7	6,9 ± 7,7
ΔI <sub>g</sub> PD <sub>20</sub>	1.	0,83 ± 0,39	0,86 ± 0,49	1,03 ± 0,60	1,30 ± 0,63	1,43 ± 0,59
	2.	0,45 ± 0,35	0,68 ± 0,36	0,68 ± 0,38	0,36 ± 0,43	-0,09 ± 0,59
ΔE <sub>o</sub> (%)	1.	-5,9 ± 4,8	-10,3 ± 10,0	-14,4 ± 8,7	-14,6 ± 10,0	-13,2 ± 10,5
	2.	-9,2 ± 7,0	2,3 ± 6,6	-0,6 ± 7,2	0,0 ± 7,5	-7,3 ± 5,0
ΔN <sub>e</sub> (%)	1.	-3,9 ± 5,9	19,1 ± 11,7	13,8 ± 9,1	13,4 ± 15,1	13,7 ± 12,2
	2.	1,6 ± 6,1	3,1 ± 10,9	-9,0 ± 9,1	-4,1 ± 9,3	4,2 ± 8,6
ΔE <sub>o</sub> asinīs (%)	1.	-4,2 ± 1,8	-5,9 ± 2,0	-5,3 ± 1,7	-6,0 ± 2,1	-5,6 ± 1,9
	2.	-0,6 ± 0,9	-1,4 ± 0,9	-1,7 ± 1,1	-2,4 ± 1,2	-1,7 ± 1,2
ΔrPEF (l/min)	1.	97 ± 29	92 ± 33	98 ± 29	93 ± 34	93 ± 31
	2.	18 ± 15	13 ± 11	29 ± 15	18 ± 14	29 ± 12
ΔrPEF (%)	1.	18,6 ± 6,5	19,3 ± 6,7	20,0 ± 6,1	19,9 ± 6,7	19,6 ± 6,0
	2.	13,2 ± 5,7	11,9 ± 4,8	15,1 ± 5,3	14,2 ± 4,4	16,3 ± 4,6
ΔvPEF (l/min)	1.	91 ± 39	86 ± 39	83 ± 39	77 ± 41	78 ± 41
	2.	23 ± 20	13 ± 23	38 ± 22	37 ± 9	42 ± 12
ΔvPEF (%)	1.	19,5 ± 9,4	19,4 ± 8,4	19,5 ± 8,6	17,9 ± 8,9	17,9 ± 8,9
	2.	15,5 ± 6,3	5,8 ± 12,2	14,0 ± 6,3	10,1 ± 5,3	12,3 ± 5,8
ΔAstmās lēkmes dienā	1.	-1,12 ± 0,62	-1,24 ± 0,64	-1,26 ± 0,67	-1,30 ± 0,68	-1,28 ± 0,68
	2.	-0,81 ± 0,51	-0,83 ± 0,47	-0,84 ± 0,47	-0,71 ± 0,43	-0,77 ± 0,44
ΔNakts pamošanās	1.	-0,87 ± 0,38	-1,07 ± 0,40	-1,05 ± 0,41	-1,01 ± 0,42	-0,99 ± 0,43
	2.	-0,91 ± 0,22	-0,92 ± 0,20	-0,94 ± 0,19	-0,96 ± 0,21	-1,00 ± 0,20
Δβ <sub>2</sub> -agonistu inhalācijas dienā	1.	-1,39 ± 0,44	-1,69 ± 0,57	-1,74 ± 0,58	-2,30 ± 0,67	-2,33 ± 0,71
	2.	-1,28 ± 0,44	-1,53 ± 0,37	-1,41 ± 0,51	-1,30 ± 0,39	-1,45 ± 0,41
Δβ <sub>2</sub> -agonistu inhalācijas naktī	1.	-0,71 ± 0,61	-0,95 ± 0,52	-1,11 ± 0,50	-1,21 ± 0,49	-1,19 ± 0,50
	2.	-0,77 ± 0,44	-0,94 ± 0,39	-0,84 ± 0,50	-0,87 ± 0,48	-0,81 ± 0,46
Δβ <sub>2</sub> -agonistu inhalācijas kopā	1.	-1,05 ± 0,44	-1,32 ± 0,48	-1,43 ± 0,51	-1,76 ± 0,53	-1,76 ± 0,55
	2.	-0,98 ± 0,38	-1,23 ± 0,39	-1,04 ± 0,51	-1,00 ± 0,43	-1,05 ± 0,44
ΔAstmās simptomi dienā (0-4)	1.	-1,84 ± 0,57	-1,84 ± 0,65	-1,94 ± 0,59	-2,36 ± 0,42	-2,37 ± 0,47
	2.	-1,51 ± 0,48	-1,66 ± 0,46	-1,66 ± 0,55	-1,70 ± 0,47	-1,78 ± 0,47
ΔAstmās simptomi naktī (0-4)	1.	-0,80 ± 0,49	-0,99 ± 0,42	-1,18 ± 0,38	-1,14 ± 0,41	-1,13 ± 0,42
	2.	-1,14 ± 0,23	-1,12 ± 0,21	-1,14 ± 0,22	-1,11 ± 0,21	-1,11 ± 0,22
ΔAstmās simptomi kopā (0-4)	1.	-1,32 ± 0,48	-1,33 ± 0,43	-1,57 ± 0,41	-1,79 ± 0,35	-1,75 ± 0,39
	2.	-1,19 ± 0,26	-1,37 ± 0,37	-1,47 ± 0,40	-1,33 ± 0,38	-1,49 ± 0,39

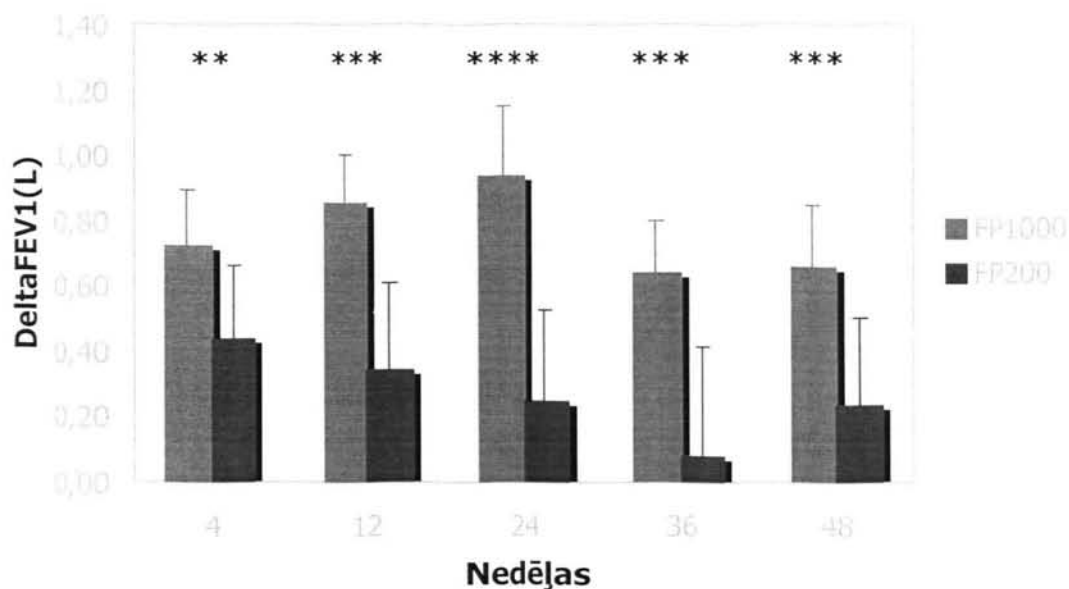
4. attēls. FEV<sub>1</sub>(L) dinamika, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā



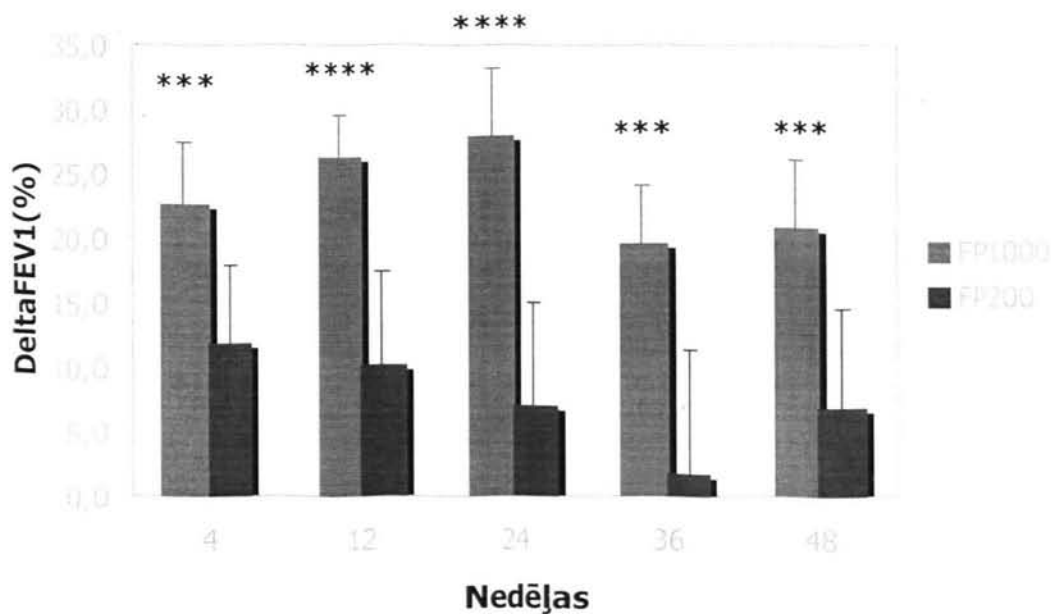
5. attēls. FEV<sub>1</sub>% dinamika, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā



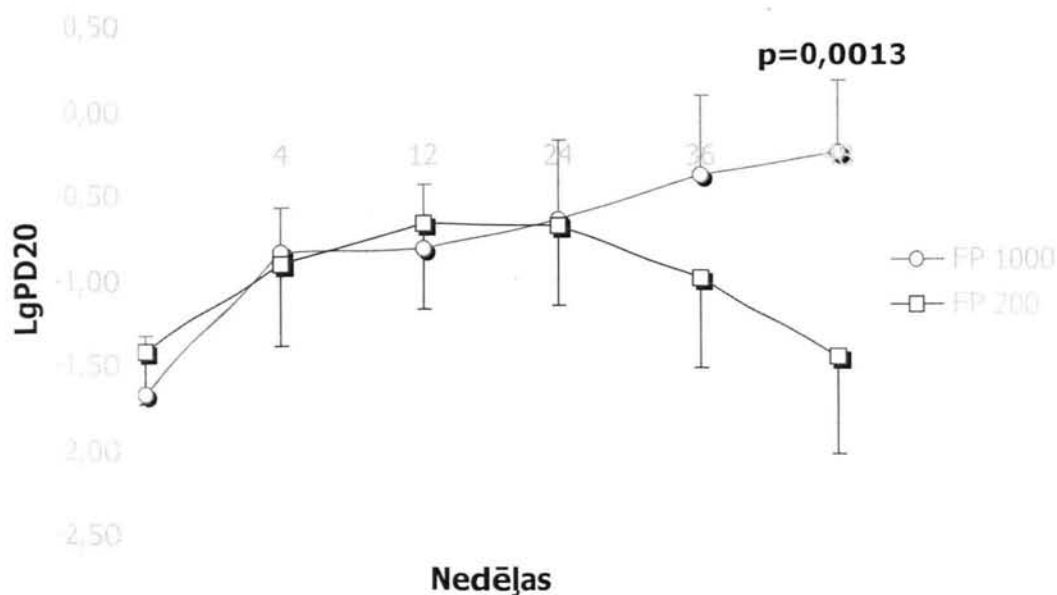
6. attēls. FEV<sub>1</sub>(L) pieaugums, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā. Statistiski ticama atšķirība starp grupām: \*\* - p<0,05; \*\*\* - p<0,01; \*\*\*\* - p<0,001



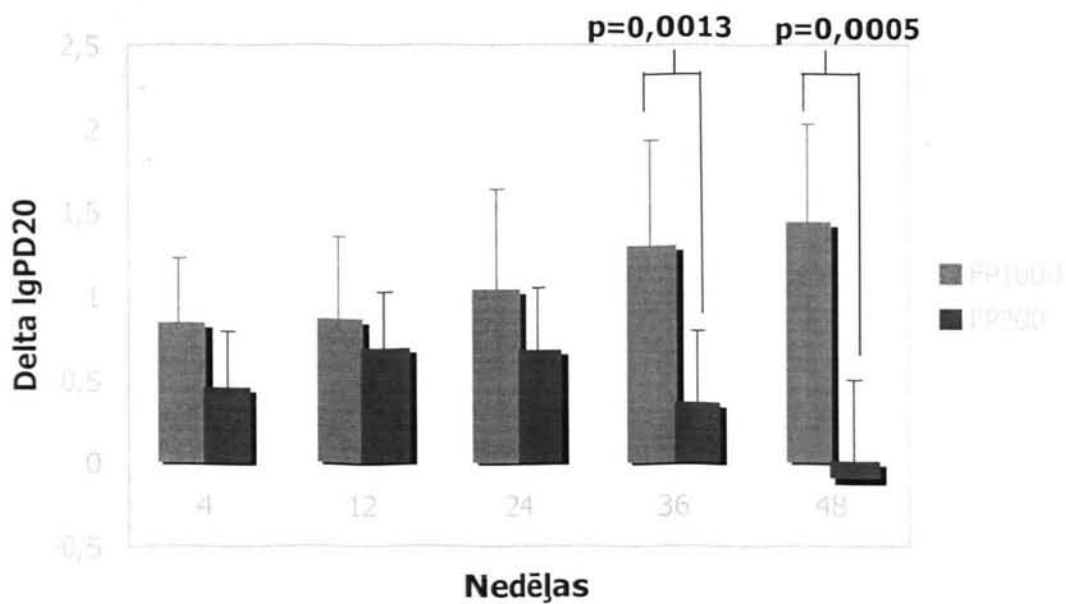
7. attēls. FEV<sub>1</sub>% pieaugums, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā. Statistiski ticama atšķirība starp grupām: \*\*\* - p<0,01; \*\*\*\* - p<0,001



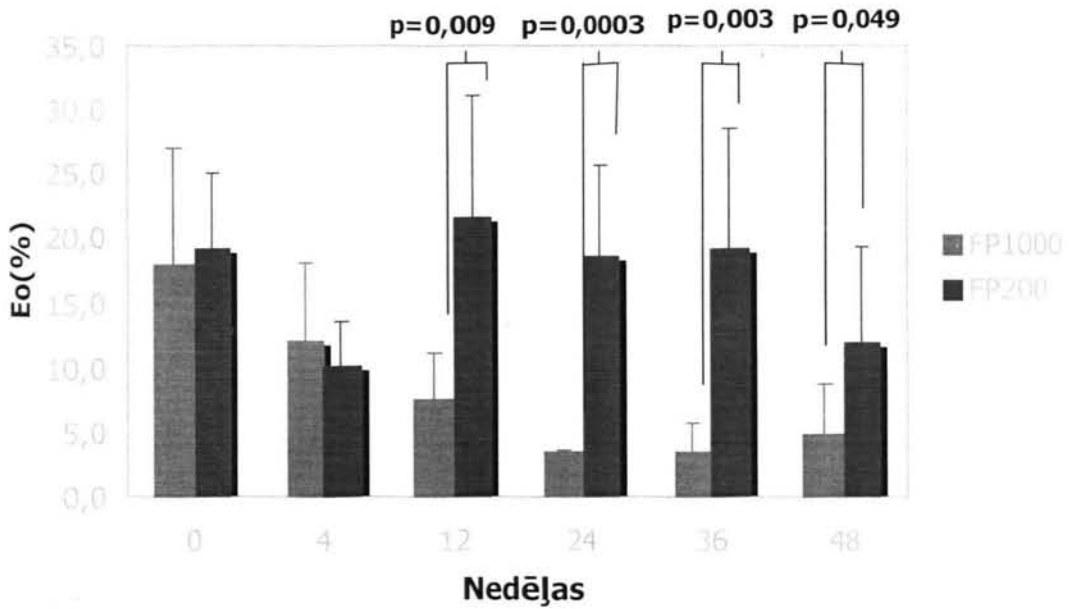
8. attēls. Nespecifiskās bronhu reaktivitātes (IgPD<sub>20</sub>) dinamika, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā. Statistiski ticama atšķirība tikai 48. ārstēšanas nedēļā



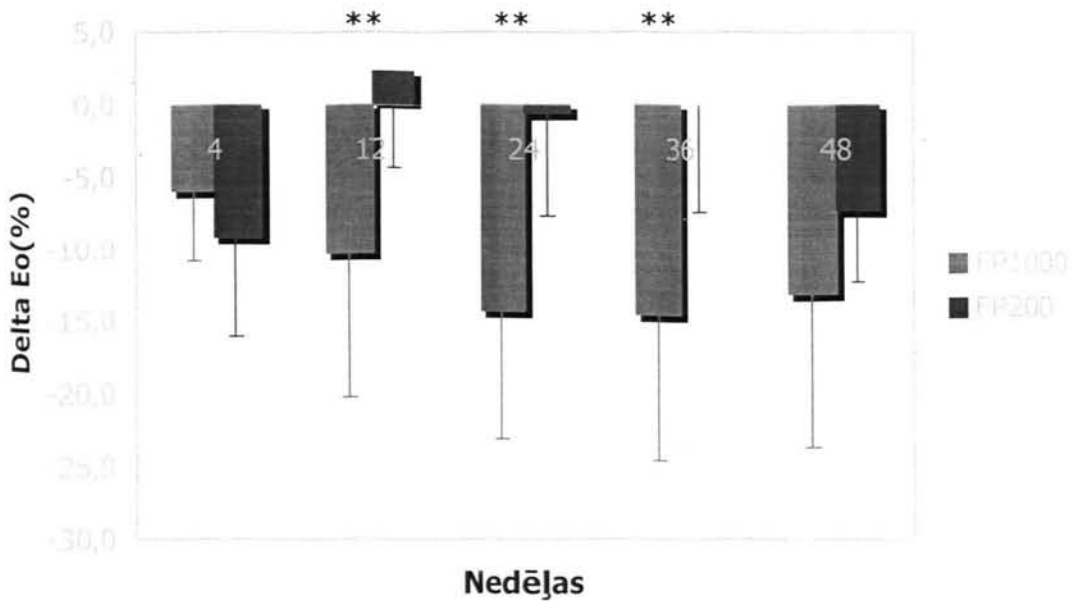
9. attēls. Nespecifiskās bronhu reaktivitātes pārmaiņas ( $\Delta$ IgPD<sub>20</sub>), 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā. Statistiski ticama atšķirība starp grupām 36. un 48. nedēļā



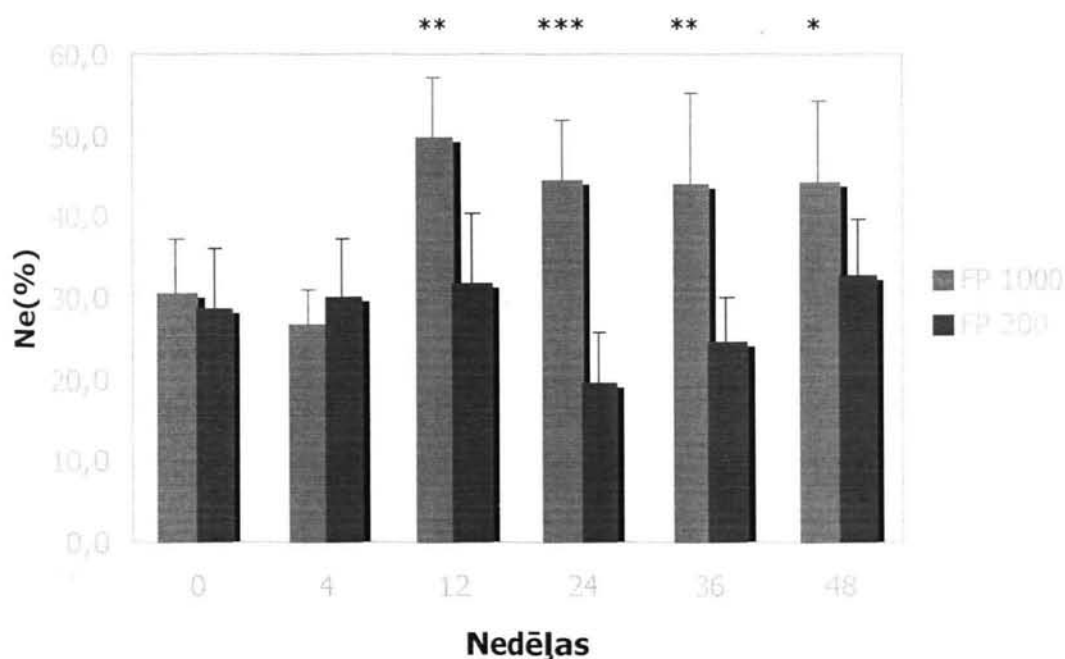
10. attēls. Krēpu eozinofilo leikocītu relatīvā skaita dinamika, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā. Statistiski ticama atšķirība starp grupām no 12. ārstēšanas nedēļas



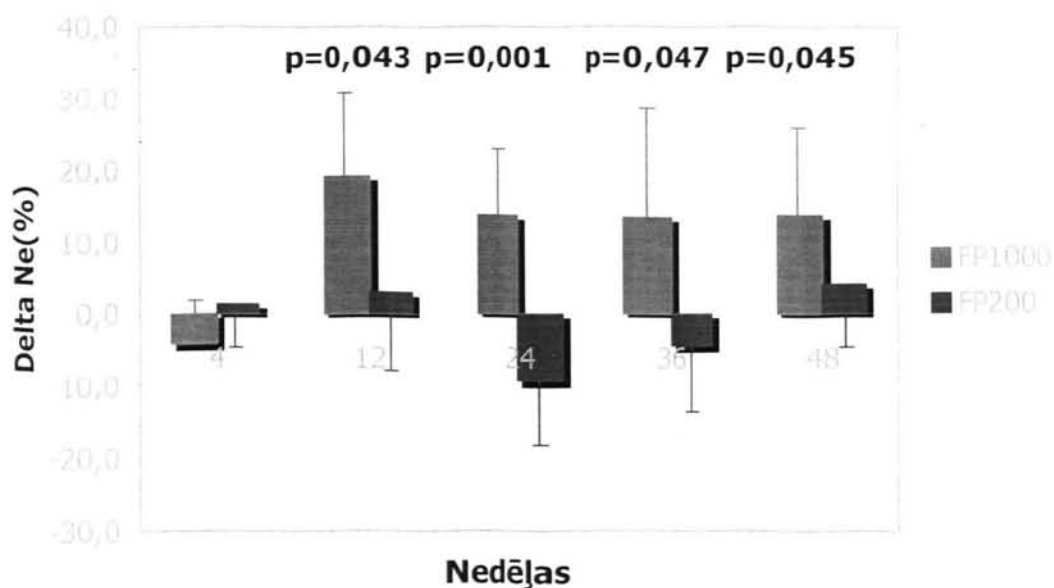
11. attēls. Krēpu eozinofilo leikocītu relatīvā skaita pārmaiņas ( $\Delta Eo\%$ ), 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā. Statistiski ticama atšķirība starp grupām: \*\* -  $p < 0,05$



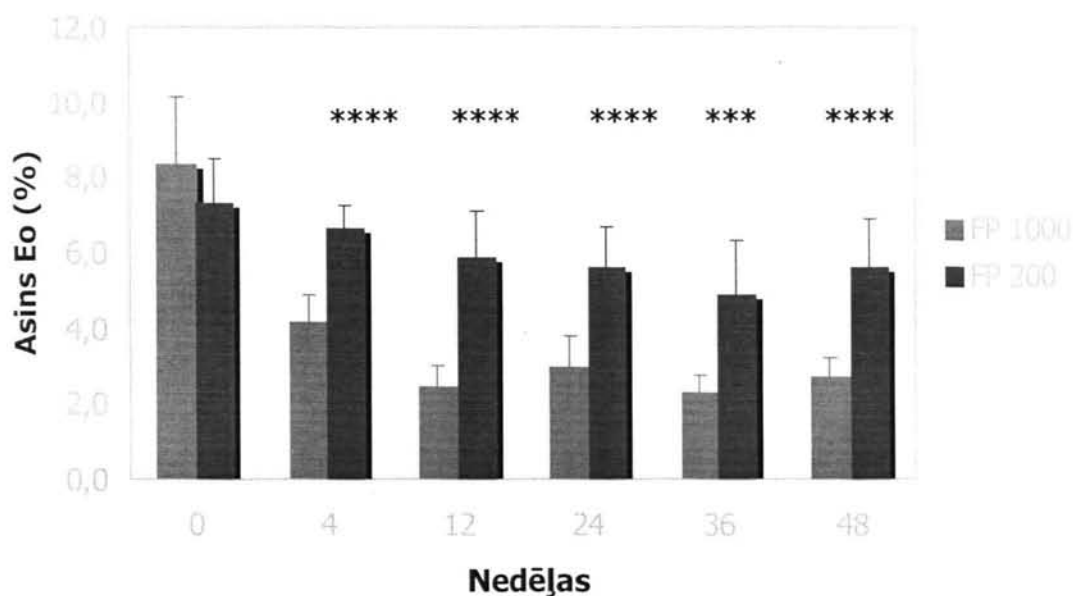
12. attēls. Krēpu neitrofilo leikocītu relatīvā skaita dinamika, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā. Statistiski ticama atšķirība starp grupām: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  un \*\*\* -  $p < 0,001$



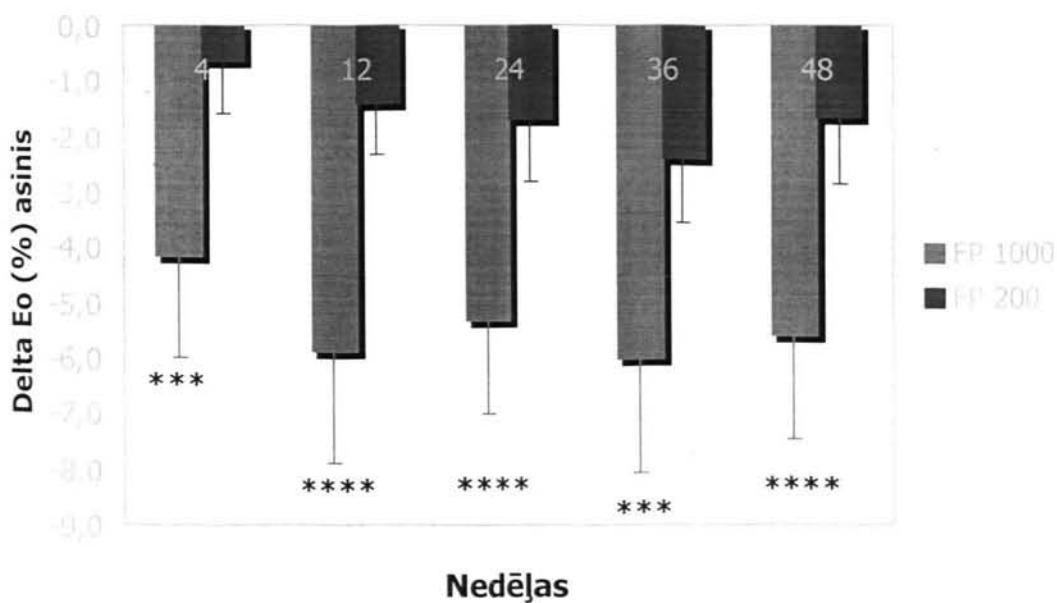
13. attēls. Krēpu neitrofilo leikocītu relatīvā skaita pārmaiņas ( $\Delta$ Ne%), 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā



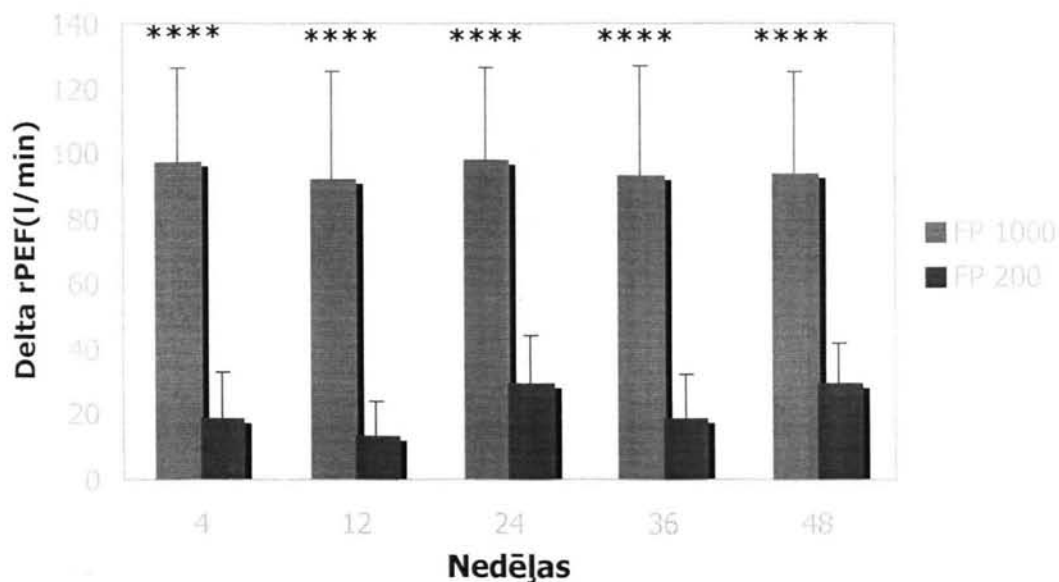
14. attēls. Eozinofilo leukocītu relatīvā skaita dinamika asinīs, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā. \*\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* -  $p < 0,001$



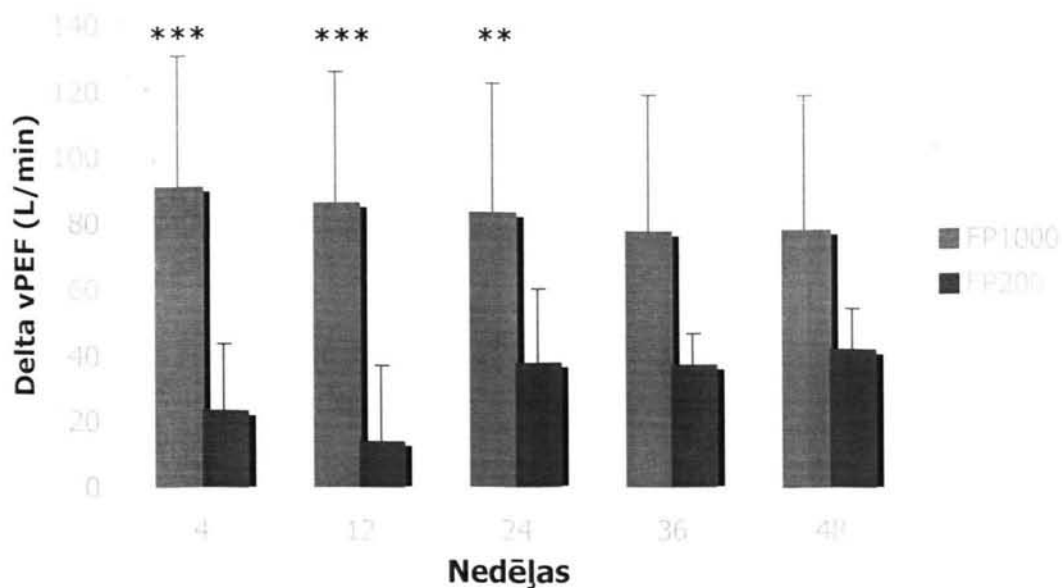
15. attēls. Eozinofilo leukocītu relatīvā skaita pārmaiņas ( $\Delta Eo\%$ ), salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā. Statistiski ticama atšķirība starp grupām: \*\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* -  $p < 0,001$



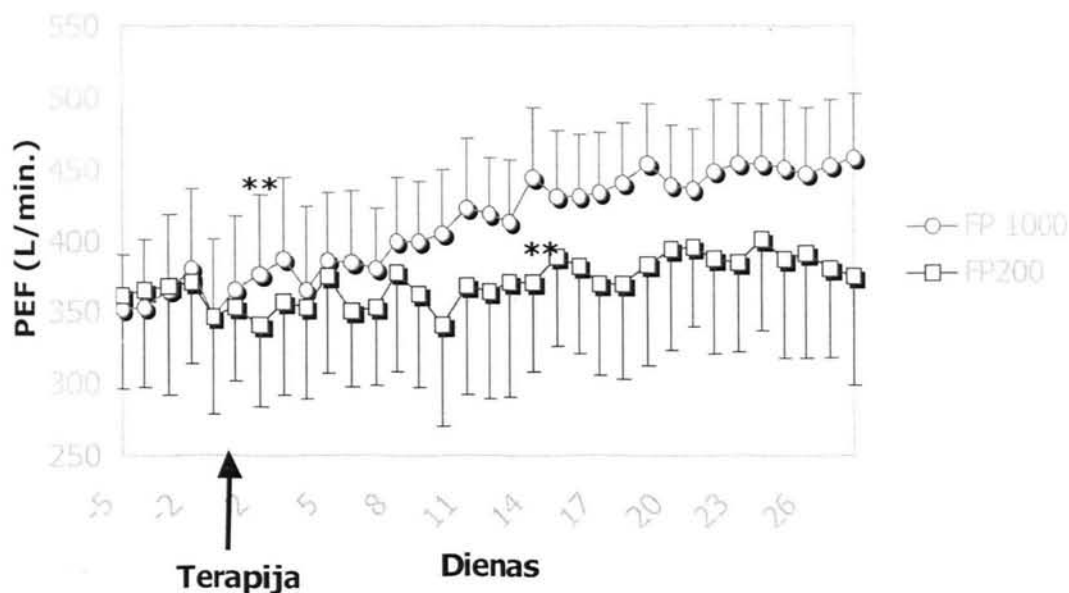
16. attēls. Rīta PEF pārmaiņas ( $\Delta rPEF$ ) L/min, attiecībā pret sākotnējiem rādītājiem, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500  $\mu\text{g}$  un 100  $\mu\text{g}$  flutikazona propionāta divas reizes dienā. Statistiski ticama atšķirība starp grupām: \*\*\*\* -  $p < 0,001$



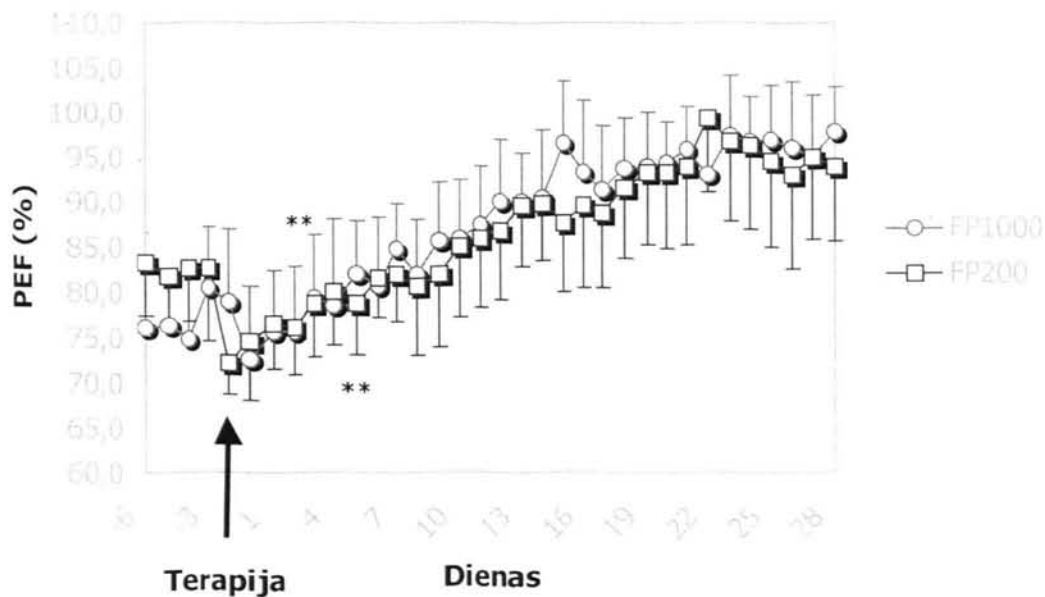
17. attēls. Vakara PEF pārmaiņas ( $\Delta vPEF$ ) L/min, attiecībā pret sākotnējiem rādītājiem, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500  $\mu\text{g}$  un 100  $\mu\text{g}$  flutikazona propionāta divas reizes dienā. Statistiski ticama atšķirība starp grupām: \*\* -  $p < 0,05$ ; \*\*\* -  $p < 0,01$ . 36. un 48. nedēļā tendence uz ticamu atšķirību starp 1. un 2. grupu (attiecīgi  $p = 0,058$  un  $p = 0,092$ )



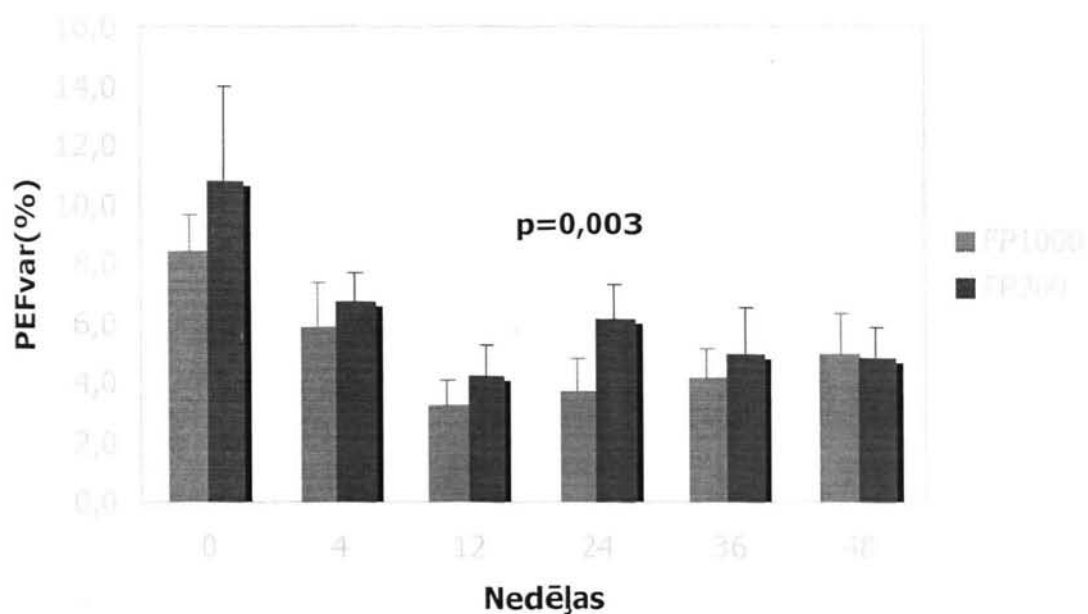
18. attēls. Rīta PEF (L/min) pārmaiņas pirmo četru nedēļu laikā. Statistiski ticama rPEF palielināšanās 1. grupā otrā ārstēšanas dienā ( $p=0,002$ ), 2. grupā 15. ārstēšanas dienā ( $p=0,007$ ). Nav ticamas atšķirības starp grupām ( $p>0,05$ )



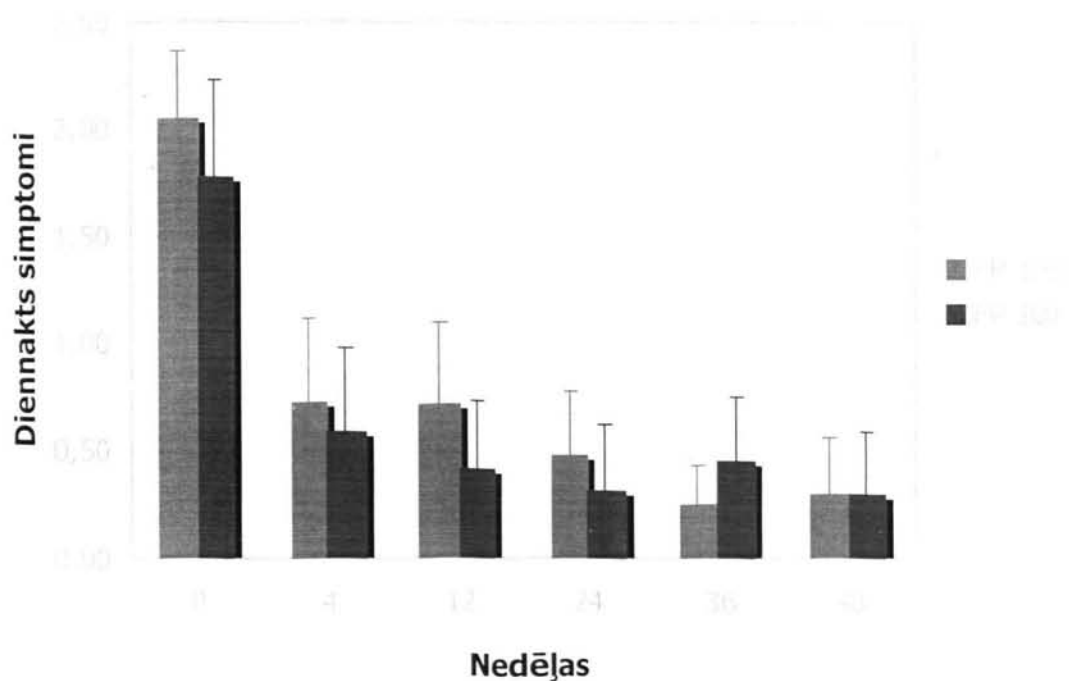
19. attēls. Rīta PEF % pārmaiņas pirmo četru nedēļu laikā. \*\* - statistiski ticama rPEF palielināšanās 1. grupā trešā ārstēšanas dienā ( $p=0,002$ ), 2. grupā sestā ārstēšanas dienā ( $p=0,007$ ). Nav ticamas atšķirības starp grupām ( $p>0,05$ )



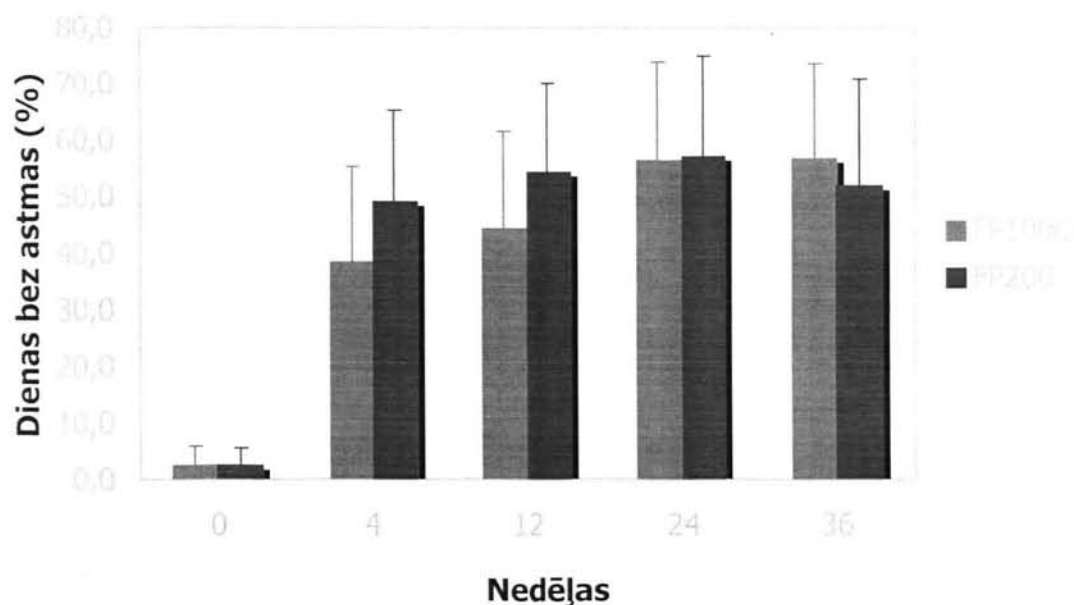
20. attēls. PEF% svārstību mazināšanās diennakts laikā, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā



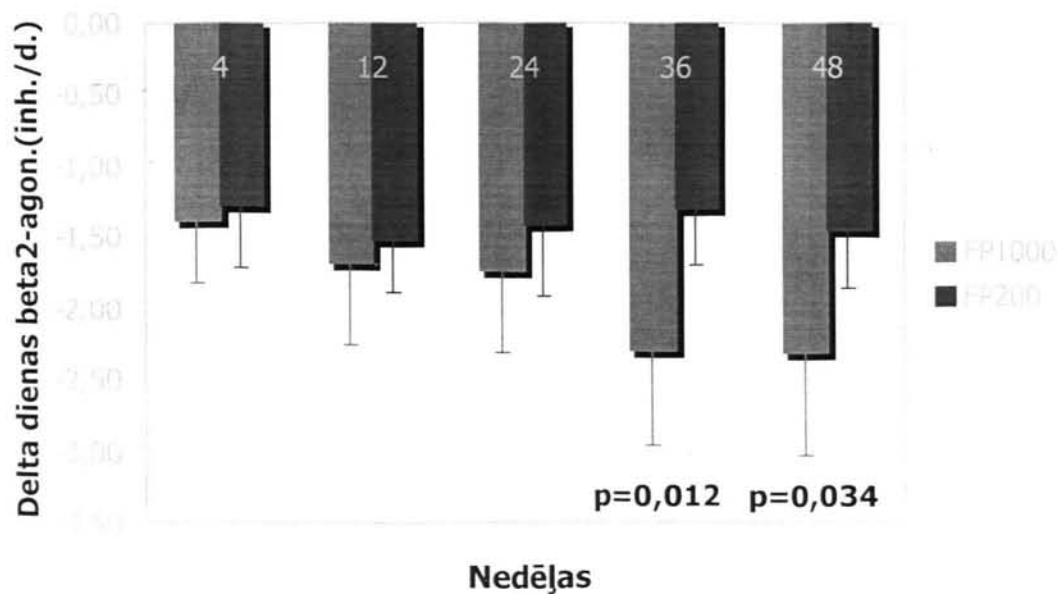
21. attēls. Astmas diennakts simptomu dinamika, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā. Visa pētījuma laikā nav būtiskas atšķirības starp grupām ( $p > 0,05$ )



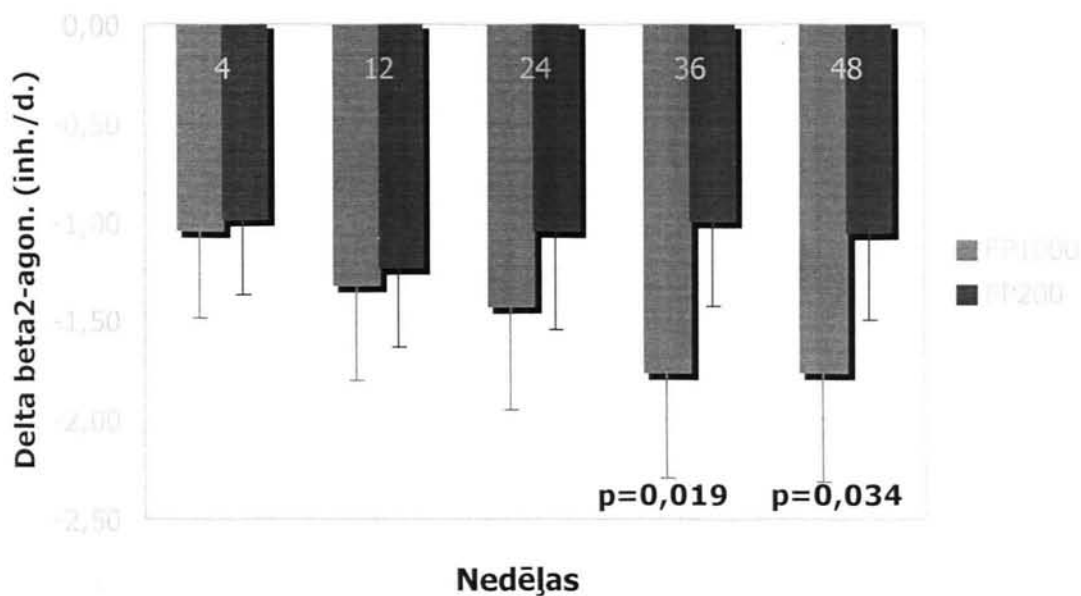
22. attēls. Asimptomātisko dienu skaita dinamika, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta dienā reizes dienā. Visa pētījuma laikā nav būtiskas atšķirības starp grupām ( $p>0,05$ )



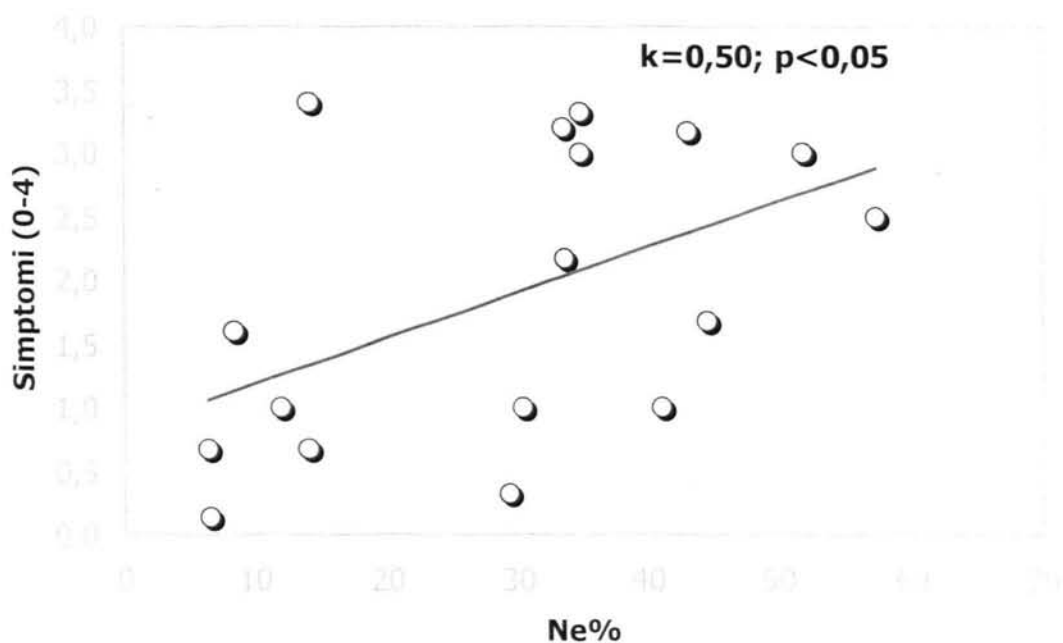
23. attēls.  $\beta_2$ -agonistu dienas inhalāciju skaita pārmaiņas ( $\Delta\beta_2$  dienā), salīdzinot ar sākotnējo skaitu, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500 µg un 100 µg flutikazona propionāta divas reizes dienā. Statistiski ticama atšķirība 36. un 48. ārstēšanas nedēļā



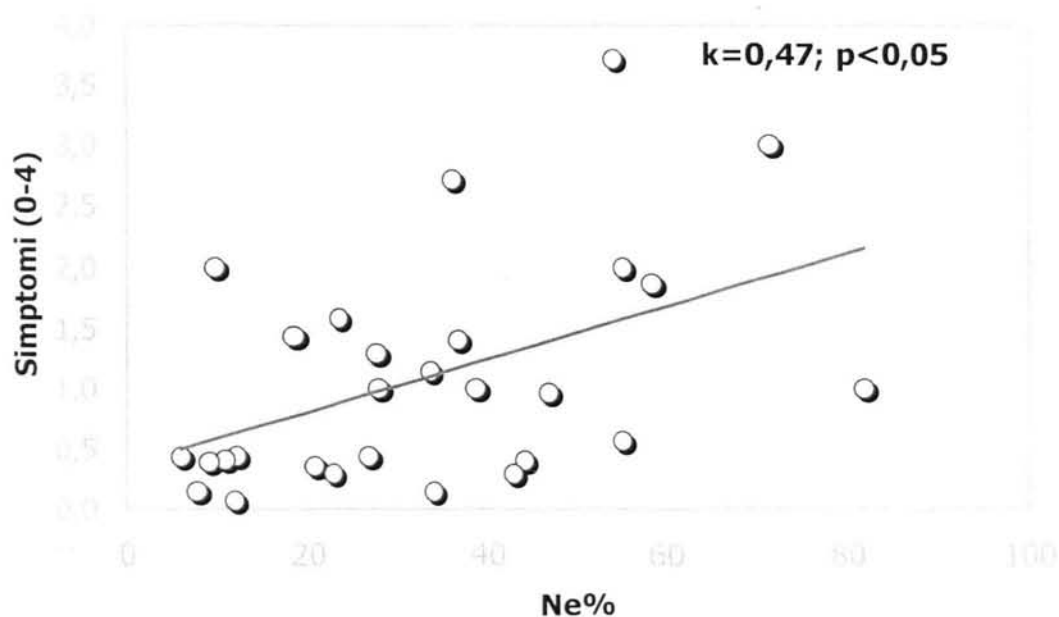
24. attēls.  $\beta_2$ -agonistu diennakts kopējo inhalāciju skaita pārmaiņas ( $\Delta\beta_2$  diennaktī), salīdzinot ar sākotnējo skaitu, 48 nedēļas ārstējot pacientus ar 500  $\mu\text{g}$  un 100  $\mu\text{g}$  flutikazona propionāta divas reizes dienā



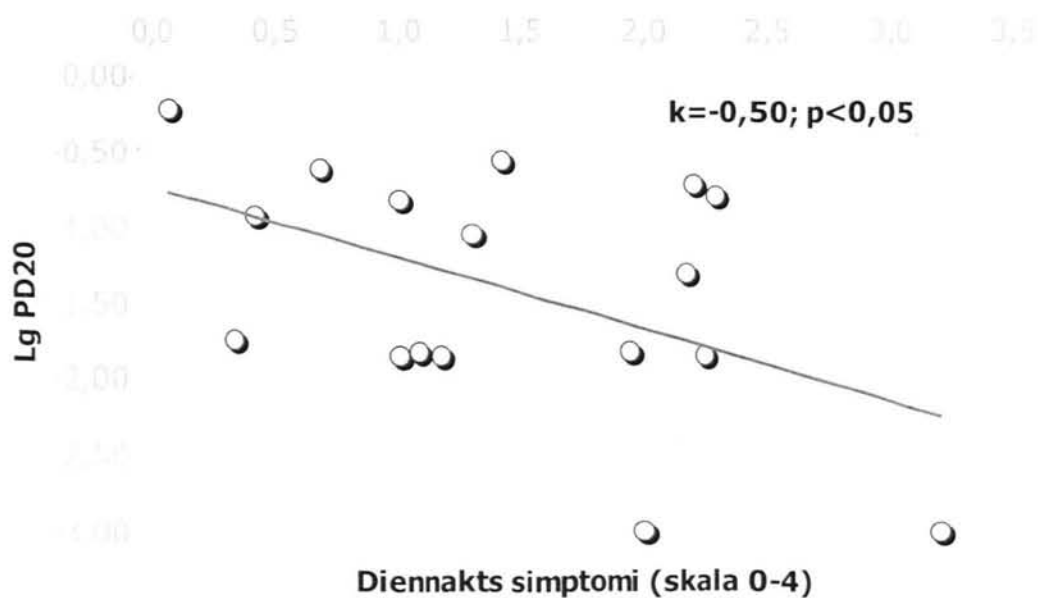
25. attēls. Korelācija starp neitrofilo leukocītu relatīvo skaitu ierosinātās krēpās un astmas simptomiem pirms inhalējamo kortikosteroīdu terapijas uzsākšanas.  $K=0,50$ ;  $p<0,05$



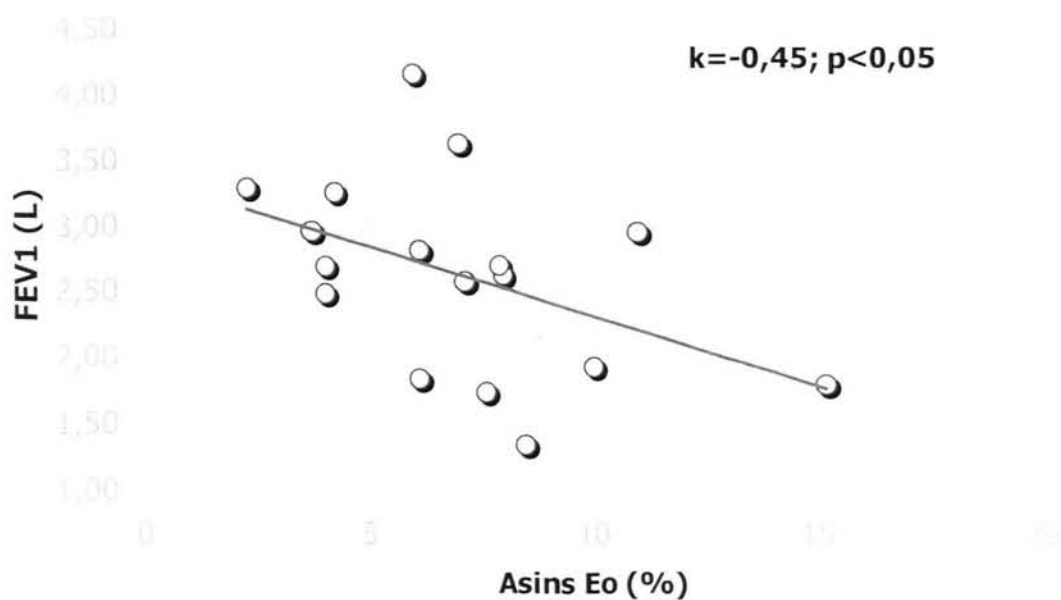
26. attēls. Korelācija starp relatīvo neitrofilo leukocītu skaitu ierosinātās krēpās un astmas simptomiem pacientiem, kam uz inhalējamo kortikosteroīdu terapijas fona nav sasniegta pilnīga klīniska remisija.  $K=0,47$ ;  $p<0,05$



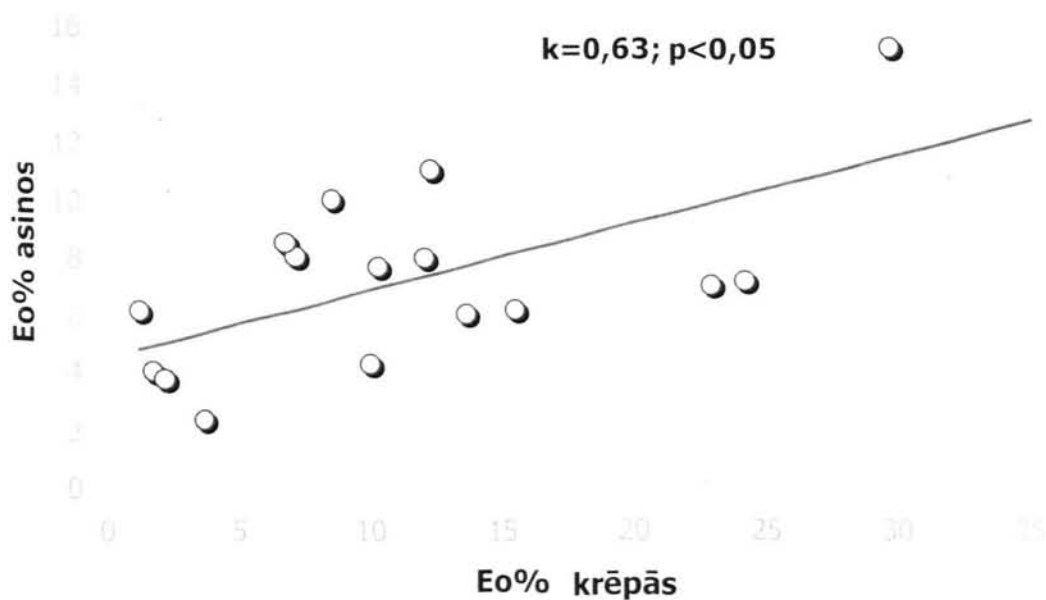
27. attēls. Bronhu reaktivitātes korelācija ar astmas diennakts simptomiem pacientiem, kas nav ārstēti ar inhalējamiem steroīdiem (skala 0-4).  $K=-0,50$ ;  $p<0,05$



28. attēls. Korelācija starp FEV<sub>1</sub>(L) un relatīvo eozinofilo leikocītu skaitu perifēriskās asinīs pacientiem, kas nav ārstēti ar inhalējamiem kortikosteroīdiem.  $K=-0,45$ ;  $p<0,05$



29. attēls. Korelācija starp relatīvo eozinofilo leikocītu skaitu ierosinātās krēpās un asinīs % pacientiem, kas nav ārstēti ar inhalējamiem kortikosteroīdiem.  $K=0,63$ ;  $p<0,05$



## Teofilīna un zafirlukasta pievienošanas efektivitāte pacientiem, kas pastāvīgi tiek ārstēti ar inhalējamiem kortikosteroīdiem

Pētījuma ievadperiodā tika iekļauti 34, bet ārstēšanai tika nejaudināti 24 pacienti. 21 pacients pabeidza 12 nedēļu ārstēšanas periodu. Seši pacienti pārtrauca piedalīšanos pētījumā ievadperioda laikā teofilīna izraisīto blakņu dēļ. Trim pacientiem neizdevās sasniegt apakšējo nepieciešamo teofilīna koncentrācijas robežu 7,5 mg/l serumā, lietojot pat maksimālo teofilīna devu – 500 mg divas reizes dienā. Vienai pacientei, sākot ārstēšanu ar 350 mg divas reizes dienā, teofilīna koncentrācija pārsniedza maksimālo pieļaujamo – 17,5 mg/l. Septiņiem pacientiem terapeitisko teofilīna koncentrāciju izdevās sasniegt, tikai pārejot uz “lielo” devu 500 mg divas reizes dienā.

7. tabula. Plaušu funkcijas raksturlielumi,  $\beta_2$ -agonistu patēriņš un astmas simptomu dinamika, 12 nedēļas ārstējot pacientus ar 350 mg vai 500 mg prolongētā teofilīna, 20 mg zafirlukasta divas reizes dienā vai placebo.

		Teofilīna titrēšanas (ievada) periods	Ārstēšanas periods				
			-4 nedēļas	0 nedēļas	3 nedēļas	6 nedēļas	9 nedēļas
FEV <sub>1</sub> (L)	Theo	2,36 ± 0,34	3,11 ± 0,82	3,17 ± 0,81	3,01 ± 0,86	3,14 ± 0,76	3,03 ± 0,50
	Zaf	2,07 ± 0,30	2,72 ± 0,52	2,60 ± 0,61	2,56 ± 0,76	2,71 ± 0,59	2,67 ± 0,58
	Plac	2,06 ± 0,60	2,82 ± 1,18	2,54 ± 1,15	2,26 ± 0,39	2,49 ± 0,77	2,35 ± 0,60
FEV <sub>1</sub> (%)	Theo	68,5 ± 3,4	90,0 ± 11,7	92,4 ± 13,5	87,3 ± 15,2	91,7 ± 12,1	91,7 ± 16,5
	Zaf	66,2 ± 4,6	85,6 ± 9,9	81,0 ± 11,1	80,9 ± 20,1	85,0 ± 9,4	83,1 ± 9,0
	Plac	70,0 ± 10,3	93,5 ± 8,6	84,5 ± 12,6	78,7 ± 20,7	84,2 ± 20,6	80,9 ± 20,2
Rīta PEF (l/min)	Theo	354 ± 63	496 ± 99	477 ± 110	481 ± 87	473 ± 91	495 ± 91
	Zaf	281 ± 29	407 ± 96	394 ± 96	362 ± 116	384 ± 88	392 ± 103
	Plac	283 ± 90	382 ± 145	375 ± 140	344 ± 30	361 ± 63	339 ± 36
Rīta PEF (%)	Theo	73,1 ± 8,8	98,7 ± 6,9	105,7 ± 15,8	98,8 ± 13,1	101,8 ± 16,0	104,8 ± 18,3
	Zaf	63,0 ± 6,1	91,2 ± 10,7	85,8 ± 14,2	80,2 ± 24,2	84,1 ± 13,5	81,8 ± 17,0
	Plac	66,4 ± 12,3	97,1 ± 5,6	86,8 ± 10,5	80,4 ± 24,1	82,7 ± 21,1	79,6 ± 22,7
$\beta_2$ -agonisti (inh./ nedēļā)	Theo	17,10 ± 7,80	7,56 ± 6,77	5,89 ± 5,63	6,44 ± 6,28	5,78 ± 6,79	7,56 ± 7,25
	Zaf	24,20 ± 12,71	11,38 ± 5,69	9,13 ± 6,29	10,88 ± 7,00	9,25 ± 7,53	7,38 ± 7,58
	Plac	20,20 ± 19,58	10,20 ± 12,05	28,60 ± 22,15	31,60 ± 21,80	33,20 ± 23,15	33,80 ± 28,24
Nakts astma (reizes/ nedēļā)	Theo	4,00 ± 1,78	2,78 ± 2,06	1,22 ± 1,53	1,22 ± 1,07	1,44 ± 2,14	0,78 ± 1,07
	Zaf	4,20 ± 3,74	3,63 ± 3,28	1,25 ± 2,96	2,13 ± 3,33	2,00 ± 4,07	2,63 ± 3,34
	Plac	4,80 ± 3,87	3,00 ± 5,12	3,00 ± 5,12	3,40 ± 5,93	3,40 ± 6,18	4,00 ± 5,34
Astmas simptomi (0-3)	Theo	1,47 ± 0,49	0,96 ± 0,63	0,41 ± 0,31	0,37 ± 0,27	0,37 ± 0,30	0,63 ± 0,57
	Zaf	1,37 ± 0,36	0,92 ± 0,39	0,46 ± 0,42	1,04 ± 0,60	0,75 ± 0,44	0,38 ± 0,41
	Plac	1,73 ± 0,68	0,53 ± 0,47	1,13 ± 0,37	0,87 ± 0,47	1,07 ± 0,74	1,26 ± 0,90
Klepus (0-3)	Theo	0,70 ± 0,35	0,56 ± 0,41	0,33 ± 0,38	0,22 ± 0,34	0,22 ± 0,34	0,22 ± 0,34
	Zaf	0,40 ± 0,37	0,50 ± 0,45	0,13 ± 0,30	0,50 ± 0,45	0,38 ± 0,43	0,13 ± 0,30
	Plac	0,80 ± 0,56	0,20 ± 0,56	0,40 ± 0,68	0,60 ± 0,68	0,80 ± 0,56	0,80 ± 0,56
Krēpas (0-3)	Theo	0,50 ± 0,53	0,78 ± 0,34	0,22 ± 0,34	0,22 ± 0,34	0,22 ± 0,34	0,44 ± 0,41
	Zaf	0,50 ± 0,38	0,50 ± 0,45	0,13 ± 0,30	0,50 ± 0,45	0,38 ± 0,43	0,13 ± 0,30
	Plac	0,60 ± 0,68	0,40 ± 0,68	0,60 ± 0,68	0,40 ± 0,68	0,40 ± 0,68	0,80 ± 1,04
Sēkšana (0-3)	Theo	0,70 ± 0,35	0,67 ± 0,38	0,33 ± 0,38	0,22 ± 0,34	0,33 ± 0,38	0,33 ± 0,38
	Zaf	0,90 ± 0,23	0,50 ± 0,45	0,38 ± 0,43	0,38 ± 0,43	0,38 ± 0,43	0,13 ± 0,30
	Plac	1,00 ± 0,00	0,40 ± 0,68	0,40 ± 0,68	0,40 ± 0,68	0,60 ± 0,68	0,80 ± 0,56
Elpas trūkums (0-3)	Theo	1,15 ± 0,54	0,44 ± 0,41	0,22 ± 0,28	0,22 ± 0,20	0,17 ± 0,19	0,44 ± 0,45
	Zaf	1,15 ± 0,43	0,63 ± 0,37	0,38 ± 0,37	0,75 ± 0,55	0,50 ± 0,39	0,38 ± 0,37
	Plac	1,40 ± 1,05	0,50 ± 0,44	1,00 ± 0,88	0,60 ± 0,52	0,90 ± 1,02	1,10 ± 1,11

Pētījuma rezultāti apkopoti 7. tabulā. Atšķirība starp teofilīna un placebo grupu vidējo FEV<sub>1</sub>(l) sasniedza statistisku ticamību 12. nedēļā pēc nejaudināšanas. Teofilīna grupā FEV<sub>1</sub>(l) saglabājās nemainīgs visu ārstēšanas periodu. Zafirlukasta grupā novēroja sākotnēju tendenci uz FEV<sub>1</sub>(L) samazināšanos 3. un 6. ārstēšanas nedēļā (p=0,075 un

$p=0,069$ ), taču turpmāk tā vērtība būtiski neatšķīrās no sākotnējiem raksturlielumiem. Placebo grupā  $FEV_1(L)$  vērtība, salīdzinot ar izejas rādītājiem, ticami mazinājās jau trešajā nedēļā (sk. 30. att.). Trešā ārstēšanas nedēļā novēroja tendenci arī uz  $FEV_1\%$  mazināšanos ( $p=0,070$ ) pacientiem, kas tika ārstēti ar zafirlukastu.  $FEV_1\%$  visa ārstēšanas perioda laikā starp grupām ticami neatšķīrās. Placebo grupā, sākot ar trešo ārstēšanas nedēļu, novēroja  $FEV_1\%$  ticamu mazināšanos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem nejaušināšanas brīdī (sk. 31. att.).

Mēs novērojām arī rīta PEF (l/min) ticamu samazināšanos placebo grupā, salīdzinot ar teofilīna grupu, sākot no sestās nedēļas pēc nejaušināšanas (sk. 32.att.). Rīta PEF% teofilīna grupā pēc trešās ārstēšanas nedēļas bija statistiski ticami augstāks nekā abās pārējās grupās (sk. 33. att.).

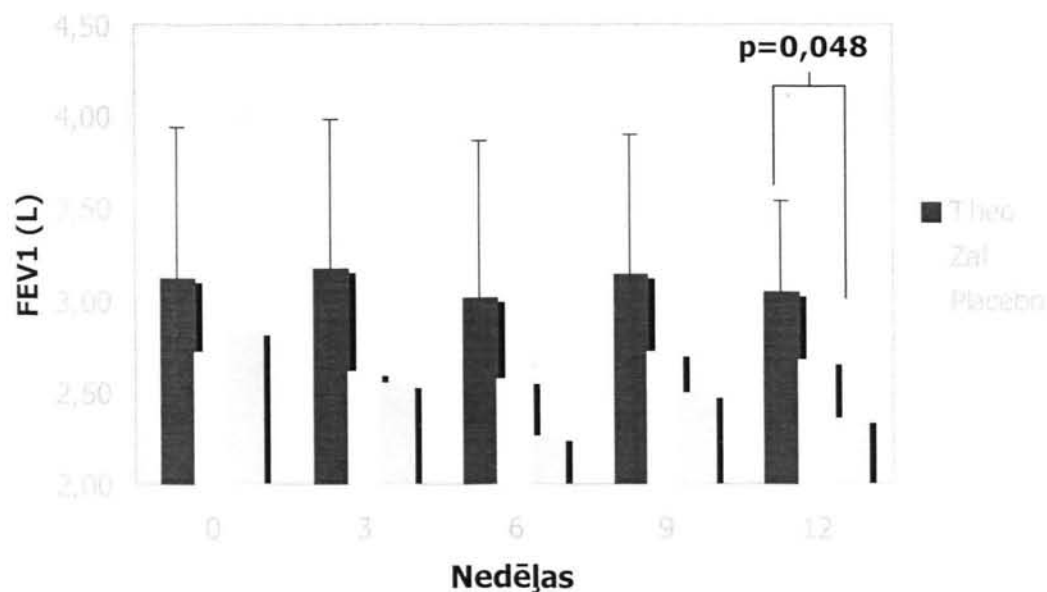
Mēs novērojām arī ticami mazāki  $\beta_2$ -agonistu patēriņu abās aktīvās terapijas grupās jau no trešās nedēļas pēc nejaušināšanas (sk. 34. att.). Teofilīna un zafirlukasta grupā īslaicīgas darbības bronholītiku patēriņš būtiski nemainījās, bet placebo grupā tika novērota  $\beta_2$ -adrenomimētiķu inhalāciju skaita palielināšanās, pārmaiņām sasniedzot statistisku ticamību no sestās ārstēšanas nedēļas ( $p<0,05$ ).

Mēs nenovērojām statistiski ticamas nakts astmas epizožu skaita atšķirības, salīdzinot visas ārstēšanas grupas. Teofilīna grupā bija vērojama pakāpeniska nakts astmas epizožu skaita mazināšanās visu 12. nedēļu laikā, sasniedzot statistisku ticamību, salīdzinot ar izejas līmeni, pētījuma nobeiguma vizītē ( $p=0,015$ ).

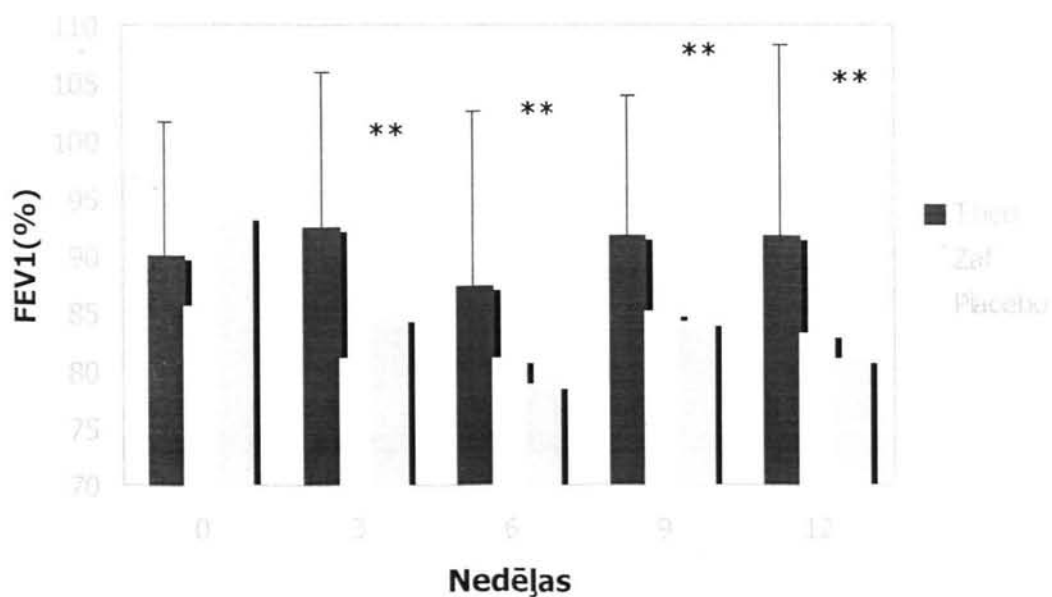
Ārstēšana ar paildzinātas darbības teofilīnu nodrošināja labāku astmas simptomu kontroli no trešās ārstēšanas nedēļas pēc nejaušināšanas. Salīdzinot teofilīna un zafirlukasta grupu, ticami labāka simptomu kontrole tika novērota paildzinātas darbības teofilīna grupā sestajā ārstēšanas nedēļā. Ārstēšana ar leukotriēnu antagonistu zafirlukastu labāku simptomu kontroli nekā placebo nodrošināja 3. un 12. ārstēšanas nedēļā. Placebo grupā simptomu kontrole krasī pasliktinājās jau trešā nedēļā pēc randomizācijas (sk. 35. att.).

Nozīmīgi mazāku klepus intensitāti, salīdzinot ar placebo grupu, novēroja gan teofilīna grupā, sākot no 9. ārstēšanas nedēļas, gan zafirlukasta terapijas grupā 12. ārstēšanas nedēļā (sk. 36. att.). Ticamu klepus pastiprināšanos attiecībā pret aktīvās ārstēšanas grupām placebo grupā novēroja jau trešā ārstēšanas nedēļā pēc nejaušināšanas. Teofilīna grupā novēroja ticamu krēpu daudzuma mazināšanos no trešās ārstēšanas nedēļas, salīdzinot ar rādītājiem nejaušināšanas brīdī (sk. 37. att.) Mēs nenovērojām statistiski ticamu atšķirību starp terapijas grupām attiecībā uz citiem pētītiem astmas klīniskajiem simptomiem – elpas trūkumu un sēkšanu.

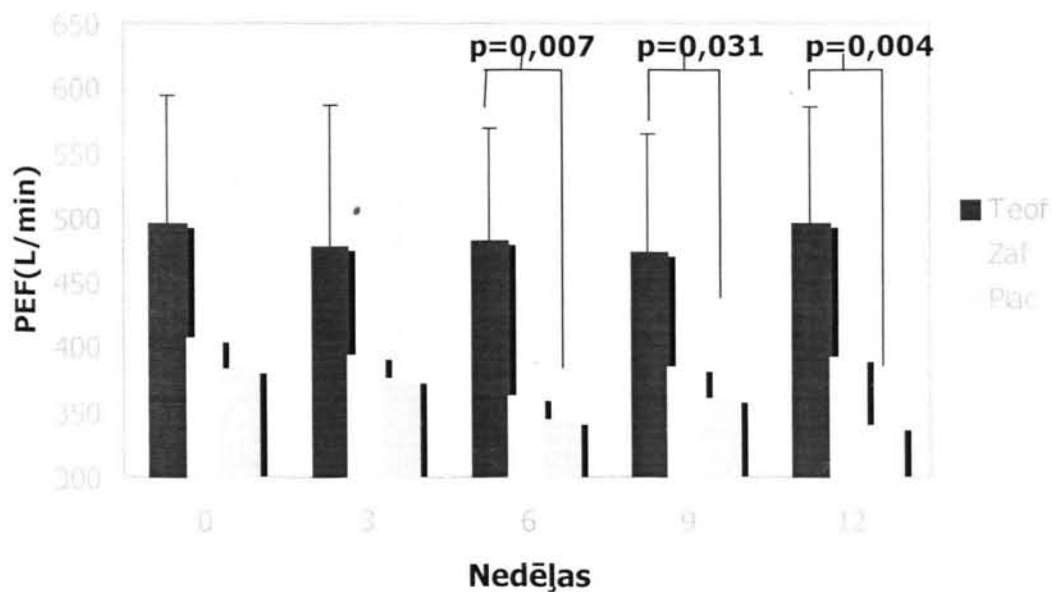
30. attēls. FEV<sub>1</sub>(L) pārmaiņas 12 nedēļu ārstēšanas laikā ar 350 mg vai 500 mg teofilīna divas reizes dienā, 20 mg zafirlukasta divas reizes dienā vai placebo



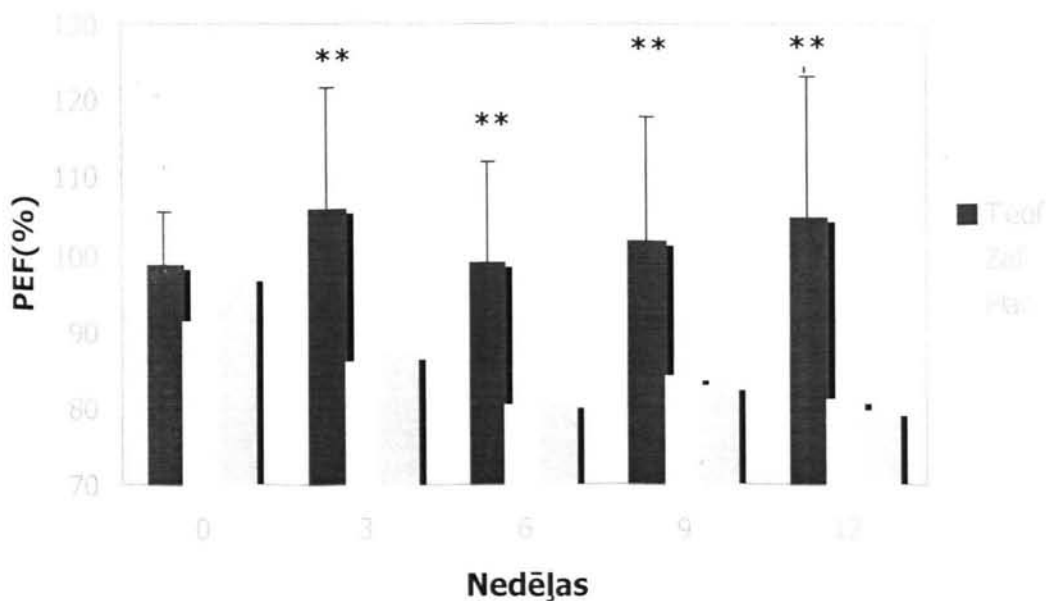
31. attēls. FEV<sub>1</sub>(%) pārmaiņas 12 nedēļu ārstēšanas laikā ar 350 mg vai 500 mg teofilīna, 20 mg zafirlukasta divas reizes dienā vai placebo. \*\* - statistiski ticama FEV<sub>1</sub>% samazināšanās placebo grupā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (p<0,05)



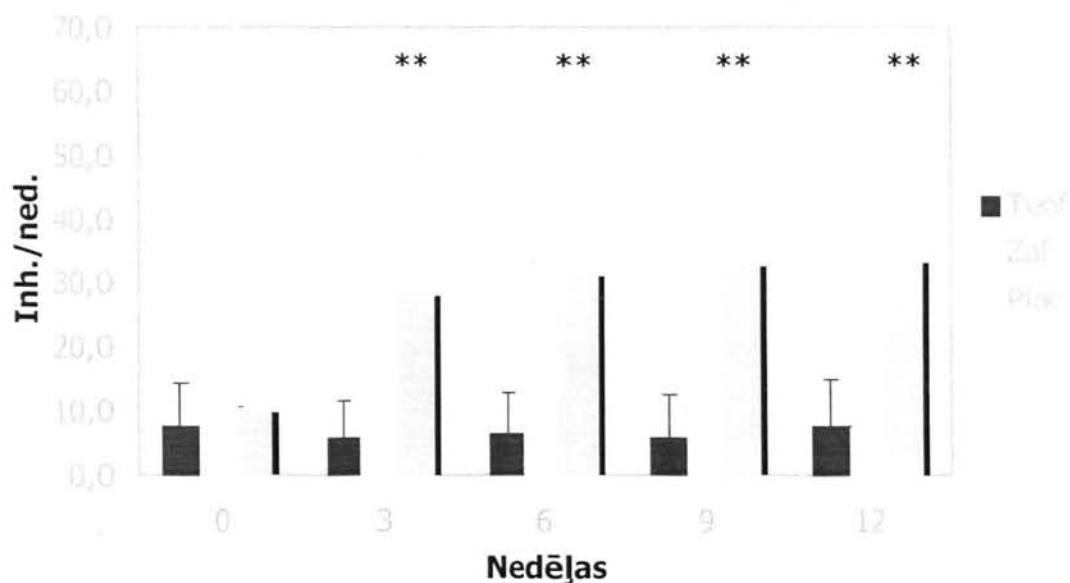
32. attēls. PEF (L/min) pārmaiņas 12 nedēļu ilgā ārstēšanas laikā ar 350 mg vai 500 mg teofilīna, 20 mg zafirlukasta divas reizes dienā vai placebo



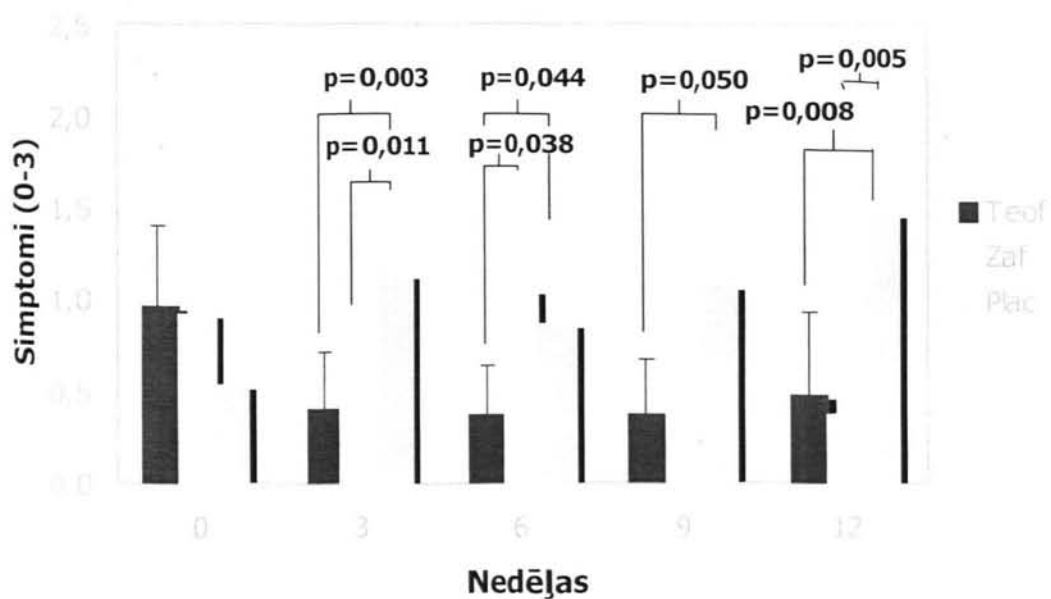
33. attēls. Vidējā PEF (%) pārmaiņas 12 nedēļu ārstēšanas laikā ar 350 mg vai 500 mg teofilīna, 20 mg zafirlukasta divas reizes dienā vai placebo. \*\* Vidējā PEF (%) vērtība teofilīna grupā statistiski ticami augstāka nekā abās pārējās terapijas grupās ( $p<0,05$ )



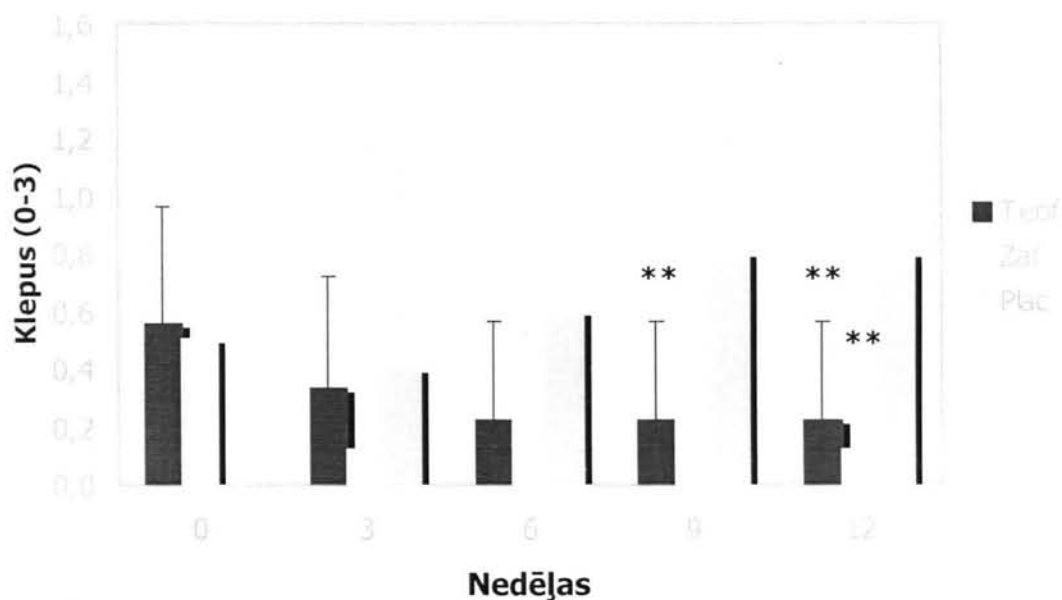
34. attēls.  $\beta_2$ -agonistu vidējā inhalāciju skaita dinamika 12 nedēļu ārstēšanas laikā ar 350 mg vai 500 mg teofilīna, 20 mg zafirlukasta divas reizes dienā vai placebo. \*\* Inhalāciju skaita vidējā vērtība placebo grupā statistiski ticami augstāka nekā abās pārējās terapijas grupās ( $p < 0,05$ )



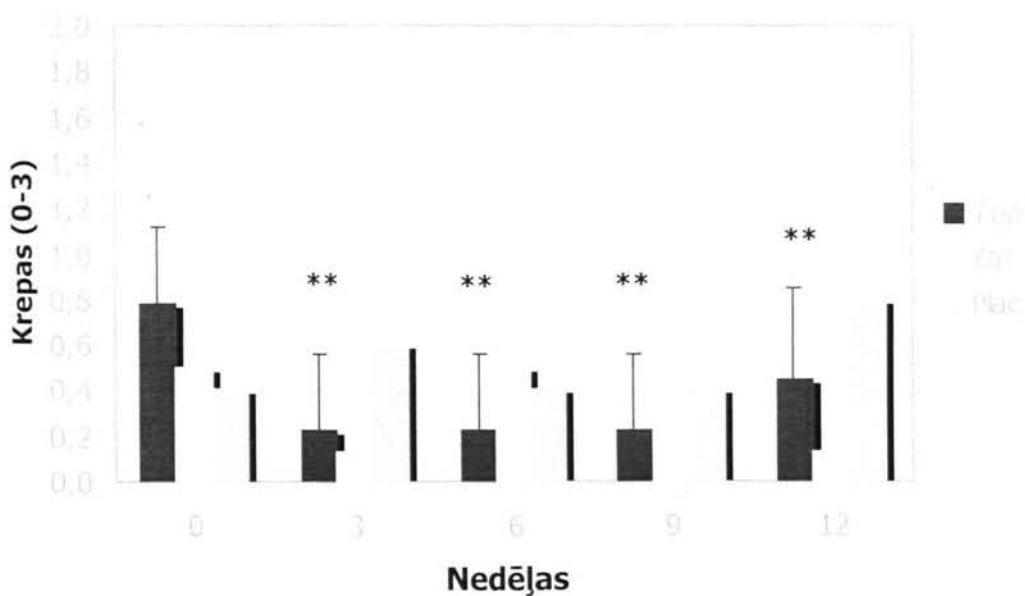
35. attēls. Astmas simptomu dinamika 12 nedēļu ārstēšanas laikā ar 350 mg vai 500 mg teofilīna, 20 mg zafirlukasta divas reizes dienā vai placebo



36. attēls. Klepus intensitātes dinamika 12 nedēļu ārstēšanas laikā ar 350 mg vai 500 mg teofilīna, 20 mg zafirlukasta divas reizes dienā vai placebo. \*\* Klepus intensitāte teofilīna un zafirlukasta grupā statistiski ticami zemāka nekā placebo grupā ( $p < 0,05$ )



37. attēls. Krēpu apjoma dinamika 12 nedēļu ārstēšanas laikā ar 350 mg vai 500 mg teofilīna, 20 mg zafirlukasta divas reizes dienā vai placebo, salīdzinot ar vidējo vērtību nejausināšanas brīdī ( $p < 0,05$ )



## Diskusija

### Pretiekaisuma efekta vērtēšana, ārstējot pacientus ar lielu un mazu inhalējamo kortikosteroīdu devu

Pacientu ārstēšana ar lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu nodrošināja efektīvāku iekaisuma kontroli ierosinātās krēpās un lielāku plaušu funkcijas raksturlielumu uzlabošanos. Ilgāka ārstēšana ar lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu nodrošināja progresējošu bronhu reaktivitātes mazināšanos. Abas inhalējamo steroīdu devas nodrošināja līdzīgu ietekmi uz klīniskiem simptomiem un bronholītiku patēriņa samazināšanos. No otras puses, pētījuma rezultātu un citu publikāciju datu analīze liecina par iespējamu neitrofilo leukocītu infiltrācijas attūstību pēc ilgstošas ārstēšanas ar lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu.

#### Diskusija par plaušu funkcionāliem raksturlielumiem un klīniskiem simptomiem

Līdzšinējo pētījumu rezultāti, salīdzinot dažādu inhalējamo kortikosteroīdu devu ietekmi uz klīniskiem simptomiem un plaušu funkcijas rādītājiem, ir pretrunīgi. Nelielos pētījumos ir grūti pierādīt dažādu inhalējamo steroīdu devu klīniskās efektivitātes atšķirības. Pētījumā, kurā bija iekļauti 24 pacienti, salīdzinot ārstēšanu ar 100 µg un 1000 µg flutikazona propionāta, neizdevās pierādīt ticamu atšķirību starp grupām, kontrolējot PEF un astmas simptomu aktivitāti. Citā pētījumā ar 128 pacientiem neizdevās atklāt būtiskas atšķirības ietekmē uz PEF, salīdzinot 400 µg un 1000 µg beklometazona dipropionāta un 400 µg un 800 µg budezonīda. Netika novērota būtiska atšķirība starp dažādiem inhalējamiem kortikosteroīdiem un to devām spējā ietekmēt astmas simptomus un  $\beta_2$ -agonistu patēriņu (482). *Tukiainen et al.* (101 pacients), tāpat kā mēs savā pētījumā, salīdzinot 200 un 800 µg budezonīda lietošanu diennaktī, konstatēja līdzīgu iedarbību uz rīta un vakara PEF, FEV<sub>1</sub>, klīniskiem simptomiem un  $\beta_2$ -agonistu patēriņu (476). 20 klīnisko pētījumu metaanalīzē (>6000 pacientu), kurā tika salīdzinātas dažādas flutikazona propionāta devas, izdevās pierādīt devatkarīgu efektu uz rīta PEF, bet tādu nenovēroja attiecībā uz klīniskiem simptomiem un  $\beta_2$ -agonistu inhalāciju skaitu (308). Līdzīgā agrāk veiktā pētījumu metaanalīzē (11 pētījumi, 1614 pacienti), salīdzinot dažādas beklometazona dipropionāta devas, kas atšķīrās no 2 līdz 4 reizēm, arī neizdevās atklāt ticamu atšķirību starp to ietekmi uz dienas klīniskiem simptomiem (483).

Dažādu inhalējamo kortikosteroīdu devu salīdzinošo efektu labāk iespējams vērtēt, vērojot ārējās elpošanas raksturlielumu pārmaiņas atšķirīgas devas ietekmē. *Miyamoto et al.* divos pētījumos, salīdzinot ārstēšanu ar 200 un 800 µg budezonīda, novēroja devatkarīgu statistiski ticamu PEF palielināšanos ( $\Delta$ PEF) (484, 485). Mūsu pētījuma rezultāti sakrīt arī ar cita lielāka pētījuma rezultātiem (672 pacienti), kurā tika pierādīta devatkarīga flutikazona propionāta ietekme uz rīta un vakara  $\Delta$ PEF,  $\Delta$ FEV<sub>1</sub> un bronholītiku lietošanas mazināšanos (282). Līdzīgus rezultātus izdevās iegūt, veicot metaanalīzi piecos gados publicētiem pētījumiem. Tika atrastas statistiski ticama atšķirība dažādu devu starpā tādiem raksturlielumiem kā rīta PEF (pētījumos ar flutikazona propionātu, budezonīdu, triamcinolona acetonīdu), vakara PEF (pētījumos ar flutikazona propionātu un triamcinolona acetonīdu), astmas simptomiem. Turpretī attiecībā uz  $\Delta$ FEV<sub>1</sub> ticamu atšķirību atklāja tikai vienam inhalējamam kortikosteroīdam budezonīdam. Devatkarīgu efektu metaanalīzē nenovēroja visiem inhalējamiem kortikosteroīdiem un visiem astmas kontroles parametriem. Piemēram, flunizolīdam, beklometazona dipropionātam un mometazona furoātam iepriekš minētā pētījumā

neizdevās atklāt devatkarīgu efektu uz klīniskiem simptomiem un ārējās elpošanas raksturlielumiem (321).

Ārstēšana ar lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu nodrošina straujāku plaušu funkcijas uzlabošanu nekā ārstēšanas uzsākšana ar mazu devu. Salīdzinot lielu un mazu budezonīda devu (1600 µg un 400 µg dienā), ticamu FEV<sub>1</sub> uzlabošanu pacientiem, kas tika ārstēti ar mazu inhalējamo steroīdu devu, izdevās novērot tikai piecus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ārstējot pacientus ar lielu inhalējamo steroīdu devu, nozīmīgu elpošanas raksturlielumu uzlabošanu novēroja četru nedēļu laikā. Salīdzinot ar šiem pētījumiem, mēs novērojām statistisku ticamu FEV<sub>1</sub>% uzlabošanu, ārstējot pacientus ar 200 µg flutikazona propionāta dienā, jau četras nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas, taču to var izskaidrot ar krietni mazāku vidējo FEV<sub>1</sub> mūsu pētījumā pirms ārstēšanas uzsākšanas (250, 338).

Minētie pētījumi vēlreiz apliecina, ka inhalējamiem kortikosteroīdiem ir nelineārs devatkarīgais efekts. Palielinot devu, ātri iestājas terapeitiskā efekta "plato fāze" un pierādīt efektivitātes atšķirības dažādu devu starpā ir visai problemātiski. Klīniskas atšķirības vērojamas, tikai salīdzinot mazu un vidēju vai mazu un lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu (308, 483). Devu efektivitātes atšķirības labāk atspoguļo plaušu funkcionālo raksturlielumu pārmaiņu ΔPEF vai ΔFEV<sub>1</sub> salīdzināšana (282, 484, 485). Savukārt dažādu devu ietekme uz klīniskiem simptomiem atšķiras tik maz, ka tā pierādīšanai nepieciešami pētījumi ar ļoti lielu pacientu skaitu vai daudzu pētījumu metaanalīze (282, 321). Analizējot minētos faktus, jāsecina, ka astmas simptomu intensitāte, β<sub>2</sub>-agonistu inhalāciju reģistrēšana un plaušu funkcijas raksturlielumu, tajā skaitā arī PEF kontrole, ir mazjutīgi un nav labākie rādītāji astmas iekaisuma aktivitātes monitorēšanai. Precīzākai kontrolei nepieciešami citi marķieri.

#### Diskusija par bronhu reaktivitāti

Ārstēšanas sākšana ar inhalējamiem kortikosteroīdiem parasti nodrošina strauju bronhu reaktivitātes mazināšanos ārstēšanas sākumā ar sekojošu progresējošu mazināšanos, turpinot uzsāktu ārstēšanu (198, 324, 486). Domājams, ka sākotnējā mazināšanās saistīta ar inhalējamo kortikosteroīdu pretiekaisuma efektu, bet turpmākais efekts – ar pārstrukturēšanās pārmaiņu mazināšanos bronhu sienā (198).

Pētījumi liecina, ka ar samērā nelielu inhalējamo kortikosteroīdu devu iespējams panākt pat submaksimālu bronhu reaktivitātes samazināšanos (487). Tādēļ klīniskos pētījumos ir sarežģīti pierādīt inhalējamo steroīdu devatkarīgo efektu uz bronhu reaktivitātes rādītājiem. Tomēr atšķirīgai devai ir dažāda ietekme uz bronhu reaktivitāti. Hofstra *et al.* novēroja statistiski ticamu atšķirību starp bronhu reaktivitātes raksturlielumiem tikai 24 nedēļas pēc terapijas sākuma, ārstējot pacientus ar 200 un 500 µg flutikazona propionāta dienā (488). Trīs mēnešu ārstēšana ar ļoti lielu flutikazona propionāta devu (2000 µg dienā) ļāva būtiski samazināt bronhu reaktivitāti, salīdzinot ar mazu beklometazona dipropionāta devu (178). Jau iepriekš pieminētā metaanalīzē, kurā analizēti 11 pētījumi un iekļauti 1614 pacienti, attiecībā uz bronhu reaktivitāti novēroja nelielas, bet ticamas atšķirības starp beklometazona dipropionāta devām, kas atšķīrās divas reizes (483).

Liela kortikosteroīdu deva nodrošina straujāku bronhu reaktivitātes mazināšanos ārstēšanas sākumā un lēni progresējošu mazināšanos ilgstošas ārstēšanas laikā, kas ļauj sasniegt statistiski ticamu reaktivitātes atšķirību pēc ilgākas ārstēšanas (338). Visticamāk, ka īsākos pētījumos novērotās bronhu reaktivitātes atšķirības, salīdzinot ārstēšanu ar 100

µg, 400 µg un 1600 µg budezonīda, atspoguļo dažādo inhalējamo steroīdu devu iedarbības ātrumu (234).

Atšķirībā no lielas devas maza vai vidēja inhalējamo steroīdu deva, panākot astmas klīnisku remisiju, nespēj nodrošināt progresējošu bronhu reaktivitātes samazināšanos pat ilgstošas ārstēšanas laikā. Visticamāk, mehānismi, kas nosaka bronhu reaktivitātes persistēšanu astmas remisijas laikā, ir citādi nekā uzliesmojuma laikā (489). Bronhu reaktivitātes mazināšanās inhalējamo steroīdu ietekmē uzskatāma par devas un īpaši laikatkarīgu. Iespējams, ka ārstnieciskais efekts uz elpceļu hiperreaktivitāti ilgstošas terapijas gadījumā nav saistīts vienīgi ar pārstrukturēšanās mazināšanos, bet kortikosteroīdu spēju iekļūt dziļi bronhu sienā un mazināt iekaisuma aktivitāti bronhu muskuļslānī. Neliela kortikosteroīdu deva, iespējams, nav spējīga ietekmēt tuklo šūnu infiltrāciju gludo miocītu slānī, tādā veidā ietekmējot vienu no galveniem bronhu reaktivitātes izcelsmes mehānismiem.

Ņemot vērā iepriekš minēto, astmas ārstēšanas mērķis ir bronhu reaktivitātes maksimāla samazināšana vai normalizēšana. Taču, lai normalizētu bronhu reaktivitāti, nepieciešama ilgstoša ārstēšana ar lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu, kas palielina nevēlamu blakņu risku. Lielai daļai pacientu bronhu reaktivitātes normalizēšanos panākt nav iespējams. Arī mūsu pētījumā, tāpat kā citos, pat pēc samērā ilga ārstēšanas kursa pacientu, kam tika novērota bronhu reaktivitātes normalizēšanās, bija visai maz. (490, 491) Vienreiz radusies elpceļu hiperreaktivitāte parasti persistē visu mūžu. Tas ir viens no galveniem cēloņiem, kādēļ vairumam astmas slimnieku ārstēšanas pārtraukšana izraisa slimības uzliesmojumu (164). Ir pierādījumi, ka pat 10 gadu regulāra ārstēšana ar inhalējamiem steroīdiem nespēj nodrošināt bronhu hiperreaktivitātes izzušanu visiem pacientiem (171).

Bronhu reaktivitātes noteikšana sniedz derīgu papildinformāciju astmas kontroles nodrošināšanai, ko bieži nevar sniegt klīnisko simptomu kontrole, plaušu funkcijas mērīšana vai iekaisumšūnu un marķieru noteikšana ierosinātās krēpās. Šobrīd ir maz ilglaicīgu pētījumu par reaktivitātes pārmaiņām, ārstējot pacientus ar inhalējamiem kortikosteroīdiem. Galvenais uzdevums saistīts ar to, vai bronhu reaktivitātes monitorēšana nodrošina labāku astmas kontroli un būtu iekļaujama astmas ārstēšanas pakāpienveida vadlīnijās (492). Apgalvojumam par bronhu reaktivitātes kontroles nozīmi ir pierādījumi. Vienā no pētījumiem, kurā tika salīdzināta inhalējamo kortikosteroīdu devas izvēles un mazināšanas stratēģija, par kritērijiem, izmantojot astmas simptomu kontroli un plaušu funkcionālos raksturlielumus, kontroles grupā un papildus bronhu reaktivitātes pārmaiņu noteikšanu pētāmā grupā, izdevās panākt būtisku FEV<sub>1</sub> uzlabošanu, astmas uzliesmojumu skaita un bazālās membrānas biezuma mazināšanos pacientu grupā, kurā par papildkritēriju steroīdu devas mazināšanai tika izmantota bronhu reaktivitāte (214).

#### Diskusija par eozinofilajiem leukocītiem krēpās

Par vienu no objektīvākiem kritērijiem iekaisuma aktivitātes kontrolē pēdējo gadu laikā atzīta eozinofilijas kontrole ierosinātās krēpās. Īslaicīgos pētījumos ar mazu inhalējamo steroīdu devu (100 – 400 µg diennaktī) veiksmīgi izdodas mazināt astmas klīniskos simptomus un uzlabot plaušu funkcionālos raksturlielumus, bet šāda ārstēšana ticami nemazina eozinofiliju un to aktivācijas marķierus ierosinātās krēpās (213, 234, 493). *Jatakanon et al.* pētījumā atšķirība starp 400 un 1600 µg budezonīda, kas ir aptuveni ekvipotenta deva 200 un 1000 µg flutikazona propionāta, tāpat kā mūsu pētījumā, pēc četrus nedēļas ārstēšanas nebija būtiska. Statistiski ticamas atšķirības šai pētījumā novēroja

tikai starp aktīvās terapijas un placebo grupu (234). Līdzīgs pētījums, kurā četras nedēļas tika salīdzināta 400 µg un 1600 µg ciklezonīda lietošana, nenovēroja ticamu krēpu eozinofilijas atšķirību (213). Turpretī sešu nedēļu pētījumā, kurā tika salīdzināta ārstēšana ar 100 µg un 1000 µg flutikazona propionāta dienā, izdevās novērot ticamu atšķirību starp terapijas grupām eozinofilijas kontroles ziņā (481). Mēs savukārt novērojām stabilu eozinofilijas samazināšanos ierosinātajās krēpās un statistiski ticamu atšķirību starp terapijas grupām pēc 12. ārstēšanas nedēļas. Mūsu pētījums ir pirmais, kurā vērtēta lielas inhalējamo kortikosteroīdu devas ietekme uz eozinofilo leukocītu izraisītu iekaisumu, ilgstošas ārstēšanas laikā.

Lai panāktu labāku iekaisuma aktivitātes kontroli, nepieciešama sākotnēja ārstēšana ar lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu. To nepieciešams turpināt ilgāku laiku. Iespējams, ka optimālais ārstēšanas ilgums ar sākumdevu ir 2 – 3 mēneši. Eozinofilo leukocītu skaitu ierosinātās krēpās var izmantot par labu iekaisuma aktivitātes kritēriju (494). Jāatceras, ka persistējošs alerģisks iekaisums elpceļos var izraisīt neatgriezenisku elpceļu obstrukciju. Eozinofilijas kontrole un inhalējamo kortikosteroīdu devas korekcija atbilstoši iekaisuma aktivitātei, salīdzinot ar astmas ārstēšanas vadlīnijās ieteikto PEF kontroli, ļauj krasi samazināt astmas uzliesmojumu biežumu un inhalējamo kortikosteroīdu devu.

#### Diskusija par neitrofiliem leukocītiem

Agrākās publikācijās maz uzmanības tika pievērsts citu iekaisumšūnu nozīmei bronhiālās astmas patoģenēzē. Pēdējo gadu publikācijās vērojama pastiprināta interese par neitrofilo leukocītu nozīmi hroniska iekaisuma gaitā pacientiem ar HOPS un astmu. Novērojumi liecina, ka pacientiem ar smagu persistējošu bronhiālo astmu raksturīga augstāka neitrofilo leukocītu koncentrācija ierosinātās krēpās, kas tiek skaidrots ar atšķirīgu patoģenēzes mehānismu iesaistīšanos nekā vidējas un vieglas astmas gadījumā (237, 495, 496). Uzskata, ka iekaisuma mediatoru, brīvo radikāļu un proteāžu (piemēram, elastāzes) sintēze neitrofilos leukocītos izraisa neatgriezeniskas obstrukcijas un pārstrukturēšanās attīstību pacientiem ar smagu persistējošu bronhiālo astmu (497). Ņemot vērā, ka pacientiem ar HOPS un smagu nereversīvu obstrukciju ierosinātās krēpās raksturīga neitrofilija, varētu vilkt paralēles starp abu slimību patoģenēzes mehānismiem. Neitrofilija elpceļos un hroniski elpceļu caurejamības traucējumi parasti saistās ar persistējošiem astmas simptomiem. Tādēļ loģiska ir mūsu pētījumā novērotā neitrofilo leukocītu skaita korelācija ar astmas simptomu intensitāti. Arī citos pētījumos ir novērota korelācija starp neitrofilo leukocītu skaitu krēpās un diennakts PEF svārstībām vai astmas simptomiem (136).

Tāpat neitrofilo leukocītu infiltrāciju bronhu gļotādā pacientiem ar bronhiālo astmu uzskata par vienu no faktoriem, kas prognostiski liecina par vājāku kortikosteroīdu terapijas efektivitāti. Tāpēc pacienti, lai sasniegtu terapeitisko efektu, tiek ārstēti ar lielāku glikokortikosteroīdu devu. Piemēram, *Wark et al.* veiktā pētījumā neitrofilo leukocītu skaits bija statistiski ticami lielāks pacientiem ar astmu vai citām elpceļu slimībām, kuri lietoja inhalējamus kortikosteroīdus. Vidējā inhalējamo kortikosteroīdu deva, ko pacienti lietoja, šai pētījumā bija 2000 µg dienā (498). Pētījuma rezultātus var skaidrot divējādi:

- 1) neitrofilijas cēlonis var būt smaga bronhiālā astma, kas prasa ārstēšanu ar lielāku steroīdu devu vai,
- 2) tikpat labi pati ārstēšana ar kortikosteroīdiem veicina persistējošu neitrofilo leukocītu infiltrāciju.

Arī mūsu pētījuma rezultātu un citu publikāciju analīze ļauj izvirzīt hipotēzi par iespējamo glikokortikoīdu nozīmi neitrofilo leukocītu infiltrācijas izraisīšanā. Iespējams, ka ārstēšana ar lielu inhalējamo steroīdu devu un/vai perorāliem steroīdiem var veicināt neitrofilo leukocītu klātbūtni bronhu gļotādā.

Glikokortikoīdi *in vitro* kavē neitrofilo leukocītu apoptozi (499, 500). Jādomā, ka neitrofilo leukocītu apoptozes aizkavēšanās un aktivācija saistīta ar  $LTB_4$  sintēzes pastiprināšanos vai  $GR-\beta$  receptoru skaita palielināšanos uz neitrofilo leukocītu virsmas (501, 502). Glikokortikoīdu apoptozi veicinošais efekts T limfocītiem vai eozinofilajiem leukocītiem saistīts ar  $GR-\alpha/GR-\alpha$  homomēru piesaistīšanos pie atbilstošā DNS fragmenta. Savukārt neitrofiliem leukocītiem glikokortikoīdi vairo  $GR-\alpha/GR-\beta$  heteromēru skaitu, kuru aktivitāte attiecīgi ir tikai 10 – 20%  $GR-\alpha$  homomēru aktivitātes (503).

Perorālā terapija ar prednizolonu palielina neitrofilo leukocītu skaitu BAL šķīdumā pacientiem ar plaušu fibrozi (504). Pacientiem ar smagu bronhiālo astmu, kas tika ārstēti ar lielu perorālo kortikosteroīdu devu, novēroja gandrīz divreiz lielāku neitrofilo leukocītu skaitu BAL šķīdumā, bronhu gļotādas un TBPB materiālā. Šiem pacientiem autori atraduši arī ticami augstāku  $LTB_4$  koncentrāciju, kas, kā jau iepriekš minēts, var aizkavēt neitrofilo leukocītu apoptozi. Arī secinājumos autori pieļauj domu, ka neitrofilo leukocītu skaita palielināšanos, iespējams, nosaka astmas smaguma pakāpe, ārstēšana ar kortikosteroīdiem vai kāds nezināms faktors (137). Citā pētījumā novērota seškārtīga neitrofilo leukocītu koncentrācijas palielināšanās intubētiem pacientiem ar smagu bronhiālās astmas uzliesmojumu, kuri tika ārstēti intensīvās terapijas nodaļā ar lielu kortikosteroīdu devu (505).

Mūsu pētījums ir vienīgais līdz šim zināmais, kas bijis pietiekami ilgstošs un kurā izmantotas lielas inhalējamo kortikosteroīdu devas, vienlaikus vērtējot ārstēšanas efektu uz neitrofilo leukocītu skaitu ierosinātās krēpās. Tātad virkne netiešu pierādījumu un mūsu pētījuma dati liecina, ka ilgstoša ārstēšana ar lielu kortikosteroīdu devu var izraisīt neitrofilo leukocītu infiltrācija elpceļos, vienlaikus ļoti efektīvi mazinot eozinofiliju. Pašreiz mēs nevaram izdarīt galīgus secinājumus par kortikosteroīdu un devas ietekmi uz neitrofilo leukocītu infiltrāciju, jo iespējamie neitrofilijas cēloņi var būt saistīti arī ar īpašiem astmas patoģenēzes mehānismiem vai persistējošas infekcijas attīstību elpceļu gļotādā.

#### Diskusija par eozinofilo leukocītu skaitu asinīs

Mūsu novērojumus par lielas inhalējamo kortikosteroīdu devas supresīvo ietekmi uz eozinofilo leukocītu skaitu asinīs apstiprina arī citi pētījumi. Neliela inhalējamo kortikosteroīdu deva nespēj mazināt arī eozinofilo leukocītu aktivitātes marķieru aktivitāti asins serumā (476). Eozinofilijas mazināšanos lielas inhalējamo kortikosteroīdu devas ietekmē var skaidrot ar izteiktāku lokālo pretiekaisuma efektu vai iespējamu sistēmisko efektu.

Eozinofilo leukocītu skaits perifēriskās asinīs bieži neatspoguļo patieso ainu, jo tas ir dinamisks raksturlielums un atkarīgs no līdzsvara starp eozinofilo leukocītu skaitu kaulu smadzenēs, asinīs un infiltrācijas šokorgānā. Piemēram, perifērisko asiņu analīzē mēs neatrodam leukocītus, kas atrodas šokorgānā vai pat leukocītus, kas migrē uz iekaisuma perēkli un ir adhēzijas stāvoklī pie asinsvadu sienas.

### Diskusija par iekaisuma aktivitātes raksturlielumu korelāciju

Pētījumu rezultāti, kas vērtē sakarību starp bronhu reaktivitāti un eozinofilo leukocītu skaitu ierosinātās krēpās, BAL šķīdumā vai biopsijas materiālā, ir pretrunīgi (506, 507). Vairākos pētījumos novērota krēpu eozinofilijas korelācija ar bronhu hiperreaktivitāti (226, 496, 508, 509). Citos, tāpat kā mūsu pētījumā, saistību šo raksturlielumu starpā atklāt neizdevās (510-512). Vairākos pētījumos nav novērota korelāciju arī starp bronhu reaktivitātes un krēpu eozinofilijas pārmaiņām (250, 513). Pēdējos gados, izmantojot modernākas statistiskās analīzes metodes (multiplās regresijas un faktoru analīze), nav apstiprinājusies cieša saistība starp iekaisumšūnu skaitu un nespecifisko bronhu reaktivitāti (192, 514).

Korelācijas trūkumu starp bronhu reaktivitāti un eozinofiliju krēpās mūsu pētījumā var skaidrot dažādi. Iespējams svarīgi iekļaušanas kritēriji, kas paredz tikai vienas smaguma pakāpes pacientu iesaistīšanu pētījumā, fakts, ka bronhu reaktivitāte varētu būt mazāk atkarīga no eozinofilo leukocītu skaitu, vairāk no to aktivācijas pakāpes, nevienmērīgās bronhu reaktivitātes rašanās patoģenēzes, slimības ilguma ietekmes uz dažādiem hiperreaktivitātes izcelsmes mehānismiem, elpceļu kalibra vai ārstēšanas ietekmes uz elpceļu reakciju pret metaholīnu.

Šai pētījumā tika iekļauti pacienti ar vidēji smagu bronhiālo astmu un izteikti paaugstinātu bronhu reaktivitāti. Kā liecina literatūras dati, korelācijas iegūšanai nepieciešama dažādas smaguma pakāpes astmas slimnieki ar dažādas pakāpes bronhu reaktivitāti (236). Vairākos pētījumos novērots bronhu reaktivitātes korelācijas trūkums ar kopējo eozinofilo leukocītu skaitu, turpretī samērā cieša korelācija ar aktivētu (EG2+ vai zemāka blīvuma) eozinofilo leukocītu skaitu ierosinātās krēpās (272).

Bronhu hiperreaktivitāte nav saistīta tikai ar iekaisumu bronhu sienā, bet atspoguļo citas astmai raksturīgās iezīmes, piemēram, pārstrukturēšanās (bazālās membrānas sabiezēšana, gludo muskuļu hiperplāzijas) sekas (97, 192, 515). Hiperreaktivitātes cēloniskie faktori acīmredzot nav viendabīgi, bet kopumā šis faktors varētu būt visprecīzākais astmas aktivitātes kritērijs, kas ļautu precīzāk vērtēt inhalējamo kortikosteroīdu ārstēšanas efektivitāti (214).

Nesen publicētā pētījumā uzsvērta slimības ilguma nozīme bronhu reaktivitātes, iekaisuma un plaušu funkcionālo raksturlielumu attiecībās. Pacientiem, kam astmas ilgums ir mazāks par 16 gadiem, kas nav saņēmuši steroīdterapiju, novēro ciešāku korelāciju starp bronhu reaktivitāti, eozinofiliem leukocītiem krēpās un NO izelpā. Turpretī pacientiem ar ilgāku astmu bronhu reaktivitāte labāk korelē ar ārējās elpošanas raksturlielumiem. Pacientiem ar mazāku slimības ilgumu bronhu reaktivitāte vairāk atkarīga no iekaisuma, turpretī ilgstošas slimības gadījumā – no organiskām pārmaiņām plaušu un elpceļu struktūrā. Pacientiem ar ilgu neārstētas bronhiālās astmas anamnēzi par noteicošo faktoru kļūst hroniska persistējoša, bieži neatgriezeniska obstrukcija elpceļos (516). Pēc citu autoru domām, bronhu reaktivitātes izejas komponente vairāk atkarīga no elpceļu diametra, turpretī dinamiskā komponente – no iekaisuma pārmaiņām inhalējamo kortikosteroīdu terapijas ietekmē (196).

Ņemot vērā neatbilstību dažādu pētījumu starpā un balstoties uz citu pētījumu statistiskās analīzes datiem, jāsecina, ka plaušu funkcionālie raksturlielumi, bronhu reaktivitāte un iekaisuma aktivitātes marķieri atspoguļo dažādas astmas patoģenēzes izpausmes (506, 514). Slimības gaitu nosaka trīs savstarpēji neatkarīgi faktori:

- 1) pacienta vecums un plaušu funkcijas rādītāji,

- 2) bronhu reaktivitāte un reversibilitāte,
- 3) eozinofīlie leukocīti un ECP (507).

Samērā vājo korelāciju starp dažādiem iekaisuma aktivitātes marķieriem var skaidrot ar dažādiem neatkarīgiem mehānismiem, kas ir to pamatā (217). Piemēram, bronhu reaktivitāte var persistēt pacientiem, kam izzudušas jebkādas iekaisuma aktivitātes pazīmes. Tāpat iekaisumšūnas bieži nav nepieciešamas, lai pacientam saglabātos viens no šiem galveniem astmas patoģenētiskiem raksturlielumiem (192). No otras puses, nevar izslēgt arī pašreizējo iekaisuma aktivitātes kontroles metožu nepilnības, kas neļauj pilnībā izprast sarežģīto alerģiskā iekaisuma patoģenēzes īpatnības.

Arī dati par korelāciju starp eozinofīliju ierosinātās krēpās un ārējās elpošanas raksturlielumiem ( $FEV_1$ , Tifno indekss) ir pretrunīgi. *Gibson et al.* pētījumā, tāpat kā mēs, nenovēroja saistību starp eozinofīlo leukocītu relatīvo skaitu krēpās,  $FEV_1$  un Tifno indeksu (511). Dažus gadus vēlāk nozīmīga korelācija tika novērota starp eozinofīlo leukocītu skaitu un  $FEV_1$  pacientiem pirms ārstēšanas ar inhalējamiem kortikosteroīdiem (479). Aptuveni tajā pašā laikā publicētā nelielā pētījumā tika pierādīts, ka ECP ierosinātās krēpās pacientiem, kas nav ārstēti ar inhalējamiem steroīdiem, cieši korelē ar plaušu funkcionāliem raksturlielumiem. Savukārt ar steroīdiem ārstētu pacientu seruma un krēpu ECP šajā pētījumā ar  $FEV_1$  nekorelēja (240). Vēlāk veikts pētījums apstiprināja iegūtos rezultātus un to, ka ECP aktivitāte krēpās precīzāk atspoguļo saistību ar plaušu funkcijas raksturlielumiem nekā ECP asinīs (228). Korelāciju starp  $FEV_1$  un eozinofīliem leukocītiem ierosinātās krēpās ar inhalējamiem kortikosteroīdiem neārstētiem pacientiem novērojuši arī citos pētījumos (217, 224, 238). Savukārt trijos citos pētījumos šī korelācija netika pierādīta (237, 239, 514). Visos iepriekš minētos pētījumos korelācijas koeficients liecina par vāju vai mērenu sakarību šo divu raksturlielumu starpā. Tas nozīmē, ka eozinofīlo leukocītu izraisīts iekaisums ir tikai viena no komponentēm, kas nosaka obstrukcijas pakāpi. Obstrukcija atkarīga ne tikai no iekaisuma aktivitātes, bet arī no pārstrukturēšanās intensitātes bronhu sienā un elastīgā karkasa pārmaiņām plaušu parenhīmā.

Tāpat kā citos pētījumos, mēs nenovērojam ierosināto krēpu neutrofilijas saistību ar plaušu funkcionāliem rādītājiem (FVC,  $FEV_1$ , PEF) un bronhu reaktivitāti ( $PD_{20}$ ) (131, 495, 496).

#### Diskusijas kopsavilkums

Jāsecina, ka liela inhalējamo kortikosteroīdu deva spēj būtiskāk ietekmēt astmas gaitu, mazinot gan nespecifisko bronhu reaktivitāti, gan iekaisuma aktivitāti, kas sakrīt ar citu autoru novērojumiem (213, 481, 517). Pētījumos, kuros sākumā bija izmantota liela inhalējamo kortikosteroīdu deva, tika iegūti labāki vēlīnie rezultāti, nekā sākot ārstēšanu ar mazāku devu (325). Saskaņā ar minēto pētījumu un mūsu pētījuma datiem apstiprinājies ieteikums par ārstēšanas sākšanu ar lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu, tādējādi panākot optimālu pretiekaisuma efektu. Turpmākā ārstēšana saistīta ar inhalējamo steroīdu devas pakāpenisku mazināšanu līdz tā sauktai "minimālai efektīvai devai", kas nepieļauj atkārtotus iekaisuma uzliesmojumus, nodrošina lēnu pārstrukturēšanās regresiju un samazina potenciālo blakņu risku.

Mūsu pētījums vēlreiz apstiprina iepriekšējos novērojumus: lai nodemonstrētu terapeitiskās efektivitātes atšķirības dažādu inhalējamo kortikosteroīdu devu starpā, nepieciešama visai atšķirīgu devu salīdzināšana. Pētījumā apstiprinājās secība, kādā astmas slimnieki reaģē uz ārstēšanu ar inhalējamiem kortikosteroīdiem. Sākumā izzūd

klīniskie simptomi, tad normalizējas ārējās elpošanas rādītāji, izzūd eozinofīlija krēpās un visbeidzot mazinās vai normalizējas elpceļu hiperreaktivitāte. Jāsecina, ka elpceļu hiperreaktivitāte ir vismazāk jutīga pret ārstēšanu ar inhalējamiem kortikosteroīdiem (335). Bieži arī trīs mēnešu ārstēšanas rezultātā neizdodas sasniegt bronhu reaktivitātes mazināšanās maksimumu (486, 518, 519).

Gan attiecībā uz elpceļu reaktivitāti, gan eozinofīliju ierosinātās krēpās pacientiem, kas saņēma lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu, novēroja ne tikai devas, bet arī laikkarīgu efektu, kas apstiprina ārstēšanas ilguma nozīmi (333, 337, 338). Nozīmīgas pārmaiņas tiek novērotas ilgākā laikposmā pēc ārstēšanas uzsākšanas, kas mazina īslaicīgu pētījumu nozīmi pretiekaisuma efekta izpētē.

### **Teofilīna un zafirlukasta pievienošanas efektivitāte pacientiem, kas pastāvīgi tiek ārstēti ar inhalējamiem kortikosteroīdiem**

Mūsu pētījuma rezultāti liecina par kombinētās terapijas pārākumu, salīdzinot ar inhalējamo kortikosteroīdu monoterapiju. Klīniskā pētījuma rezultāti ļauj secināt, ka paildzinātas darbības teofilīns ir tikpat efektīvs vai attiecībā uz atsevišķiem raksturlielumiem pat efektīvāks par leikotriēnu antagonistu zafirlukastu, ārstējot pacientus ar vidēji smagu persistējošu bronhiālo astmu, kuri lieto inhalējamus kortikosteroīdus. Ārstēšana ar teofilīnu nodrošina labākus plaušu funkcionālos raksturlielumus nekā ārstēšana ar leikotriēnu antagonistiem. Jāatzīst, ka minētais pētījums ir pirmais zināmais, kurā salīdzināti divi *GINA* vadlīnijās iekļauti ārstēšanas režīmi (inhalējamie kortikosteroīdi + ilgstošas darbības teofilīns un inhalējamie kortikosteroīdi + leikotriēnu antagonisti) pacientiem ar vidēji smagu persistējošu bronhiālo astmu.

Mūsu pētījumā faktiski apstiprinās citu autoru publicētie dati par dažādu kombinētās terapijas variantu pārākumu, salīdzinot ar ārstēšanu, kad tiek izmantoti tikai inhalējamie kortikosteroīdi. Klīniskie pētījumi liecina, ka leikotriēnu antagonistu vai ilgstošas darbības teofilīna pievienošana ļauj uzlabot plaušu funkcionālos raksturlielumus, mazināt astmas simptomus un īslaicīgas darbības bronholītiku patēriņu (368, 465, 466, 468, 470, 471, 473, 477).

Šobrīd ir grūti izskaidrot ārējās elpošanas rādītāju pasliktināšanos zafirlukasta grupā, salīdzinot ar teofilīna grupu. Būtībā gan FEV<sub>1</sub>, gan PEF zafirlukasta grupā neatšķiras no šiem pašiem raksturlielumiem pacientiem, kas saņēma placebo. Iespējamie skaidrojumi varētu būt saistīti ar:

- 1) samērā vājo zafirlukasta bronholītisko efektu,
- 2) terapeitiskās iedarbības mehānismu atšķirību starp teofilīnu un zafirlukastu un
- 3) vājāku zafirlukasta pretiekaisuma efektu nekā ilgstošas darbības teofilīnam.

Faktu interpretāciju apgrūtina pētījumu trūkums, kuros būtu salīdzināti dažādi kombinētās terapijas varianti. Pašreiz pieejama tikai viena publikācija, kurā salīdzināta prolongētā teofilīna un leikotriēnu antagonistu pievienošana inhalējamiem kortikosteroīdiem. Šā pētījuma rezultāti liecina, ka zafirlukasta un teofilīna klīniskā efektivitāte ir aptuveni līdzīga (477).

Pētījumu trūkuma dēļ iespējama tikai netieša salīdzināšana, izmantojot monoterapijas pētījumus ar leikotriēnu antagonistiem. Visos pētījumos nav pilnīgi noteikti novērota zafirlukasta spēja uzlabot plaušu funkcionālos raksturlielumus. Vienā no pētījumiem neizdevās panākt FEV<sub>1</sub> uzlabošanu, sešas nedēļas ārstējot pacientus ar 20 mg zafirlukasta divas reizes dienā (520). Arī vairākos citos klīniskos pētījumos nav izdevies

pierādīt zafirlukasta priekšrocības pār placebo ietekmē uz atsevišķiem plaušu funkcijas raksturlielumiem (521, 522).

Arī pētījumu rezultāti attiecībā uz astmas simptomiem, lietojot zafirlukastu standartdevā, vienmēr nav pozitīvi. Piemēram, vairākos pētījumos autoriem neizdevās pierādīt nozīmīgu zafirlukasta ietekmi uz astmas nakts simptomiem (522, 523). Lai gan divos citos pētījumos autori novēroja statistiski ticamu astmas simptomu uzlabošanu, kopējā zafirlukasta efektivitāte pētījuma beigās tika atzīta par līdzīgu placebo vai nātrija kromoglikātam (521, 524). Zafirlukasta ietekme uz klīniskiem simptomiem, piemēram, klepu, saistīta ar pretiekaisuma efektu, nevis tiešu iedarbību uz klepus neirāliem mehānismiem (525). Minēto un mūsu pētījuma rezultāti liecina, ka leukotriēnu antagonistu ietekme uz plaušu funkcionāliem raksturlielumiem vai astmas simptomiem bieži ir vāja un atkarīga no individuālām pacientu īpatnībām.

Var secināt, ka optimālo efektu no leukotriēnu antagonistiem iespējams iegūt pacientiem ar mēreni pazeminātiem plaušu funkcijas rādītājiem un izteiktu reversibilitāti. Pacientiem ar vieglu astmu plaušu funkcija pārsvarā ir normāla vai tuvu normas robežai. Savukārt smagas astmas gadījumā dominē strukturālas pārmaiņas bronhu sienā un pacientiem raksturīga vājāka reversibilitāte. Abos gadījumos antileikotriēnu ietekme uz ārējās elpošanas funkciju ir ierobežota (520, 526, 527). Strukturālās pārmaiņas astmas slimnieku bronhos pieaug, palielinoties slimības ilgumam un pacientu vecumam. Tādēļ loģisks ir secinājums, ka vecākiem pacientiem ar ilgāku slimības stāžu leukotriēnu antagonistu efekts varētu būt mazāks, un to apstiprina arī pētījumu rezultāti (520). Vājāku zafirlukasta ietekmi uz atsevišķiem astmas raksturlielumiem, salīdzinot ar teofilīna grupu, var skaidrot ar neredzami lielu pacientu vidējo vecumu, neredzami zemāku plaušu funkciju un sākotnējo reversibilitāti šai ārstēšanas grupā, lai gan katram no šiem parametriem atsevišķi netika novērotas statistiski ticamas atšķirības starp terapijas grupām.

Mūsu pētījumā plaušu funkcijas sākotnējo mazināšanos varētu izskaidrot arī ar iedarbības mehānismu atšķirībām teofilīna un zafirlukasta starpā. Sākot ārstēšanu ar citu medikamentu, teofilīna pretiekaisuma efekts izbeidzas, bet leukotriēnu antagonistiem nepieciešams ilgāks laiks, lai sasniegtu maksimālo ārstniecisko iedarbību. Lai gan teofilīnam un leukotriēnu receptoru antagonistiem ir līdzīga ietekme uz bronhiālās astmas patoģenēzi (bronhodilatējošais un pretiekaisuma efekts), taču, jādoma, paši mehānismi būtiski atšķiras. Antileikotriēni (zafirlukasts) bloķē Cys-LT<sub>1</sub> receptorus un mazina iekaisuma aktivitāti. Zafirlukasts mazina limfocītu, bazofilo leukocītu un alveolāro makrofāgu skaitu, bet neietekmē eozinofilo leukocītu skaitu un aktivitāti pacienta krēpās (528). Arī citos pētījumos nav novērota pārliecinoša zafirlukasta ietekme uz eozinofilo iekaisumu astmas slimnieku elpceļos. Piemēram, zafirlukasts terapeitiskā devā pa 20 mg divas reizes dienā klīniskos pētījumos ticami nemazināja eozinofilo leukocītu skaitu BAL šķīdumā (529). Prolongētā teofilīna iedarbības mehānismi ir ļoti daudzveidīgi, un viens no galveniem saistīts ar eozinofilo leukocītu skaita un aktivitātes mazināšanu, kas pārliecinoši pierādīta vairākos klīniskos pētījumos (365, 367-371).

Lai gan, aplūkojot citus aspektus, nevar droši apgalvot, ka teofilīnam ir neapšaubāmas priekšrocības, ietekmējot astmas patoģenēzes mehānismus. Atsevišķos pētījumos novērots, ka atšķirībā no zafirlukasta lēnas iedarbības teofilīns, monoterapijā vai kopā ar inhalējamiem kortikosteroīdiem nemazina vienu no nozīmīgākajiem astmas patoģenēzes aspektiem – bronhu reaktivitāti (338, 368, 374). Leikotriēnu antagonistu priekšrocības varētu būt saistītas ar ietekmi uz bazofilo leukocītu un tuklo šūnu izraisīto iekaisumu vai

spēju mazināt pārstrukturēšanos bronhu sienā, kas nepiemīt metilksantīnu grupas preparātiem.

Ja pieņem, ka viens no astmas būtiskākiem patoģenēzes mehānismiem ir tuklo šūnu infiltrācija bronhu gludos muskuļos ("tuklo šūnu miozīts"), kura saistīta ar bronhu hiperreaktivitātes un atgriezeniskas bronhu obstrukcijas attīstību (galvenās zināmās atšķirības no citādi identiskas slimības – eozinofilā bronhīta), nenovērtējama nozīme varētu būt medikamentiem, kas spēj ietekmēt mastocītu infiltrāciju bronhu muskuļu slānī (207). Šobrīd nav datu, kas liecinātu par teofilīna ietekmi uz tuklo šūnu infiltrāciju un aktivāciju. Arī pašreiz plašāk lietotie inhalējamie kortikosteroīdi sīko elpceļu obstrukcijas un pārstrukturēšanās dēļ bieži nenodrošina pietiekamu iekaisuma kontroli bronhu sienas dziļumā. Turpretī leukotriēnu antagonisti kā sistēmiskas terapijas līdzekļi varētu būtiski ietekmēt iekaisuma mehānismus, kas nosaka vienu no astmas patoģenēzes noteicošiem aspektiem.

Pēdējo gadu pētījumi liecina, ka ārstēšana ar leukotriēnu antagonistiem var mazināt arī pārstrukturēšanās pārmaiņas bronhu gļotādā. Pētījumos, kuros izmantoti dzīvnieki, novērota gludo muskuļu hiperplāzijas un subepiteliālās fibrozes mazināšanās pacientiem, kas ārstēti ar leukotriēnu antagonistu montelukastu jeb zafirlukasta analogu (158). Taču jebkurā gadījumā pārstrukturēšanās regresija prasa ilgstošu ārstēšanu.

Eozinofīlais iekaisums ir viens no nozīmīgākajiem faktoriem bronhiālās astmas patoģenēzē un medikamentu efektivitāte astmas ārstēšanā bieži atkarīga no spējas nomākt eozinofilijas veidošanos elpceļos. Cits teofilīna pārākuma skaidrojums, iespējams, saistīts ar vienlaicīgu ietekmi uz dažādiem astmas patoģenēzes mehānismiem, nevis vienu mediatoru. Piemēram, tāda nozīmīga alerģijas mediators kā histamīns bloķēšana bronhiālās astmas ārstēšanā praktiski ir neefektīva. Leukotriēnu antagonistu efektivitāte liecina, ka leukotriēni astmas patoģenēzē ir nozīmīgāki nekā histamīns, tomēr tie efektivitātes ziņā nepārspēj tādus universālus pretiekaisuma medikamentus kā glikokortikosteroīdi un, iespējams, arī teofilīns. Daudzveidīgā teofilīna iedarbība, iespējams, ir efektīvāka nekā viena arahidonskābes metabolisma zara bloķēšana. Turpmāk nepieciešami pētījumi, kuros tiktī vērtēta ne tikai kombinētās terapijas klīniskā efektivitāte, bet arī tās ietekme uz iekaisumu un bronhu hiperreaktivitāti.

## Secinājumi

1. Efektīvu astmas aktivitātes kontroli iespējams nodrošināt blakus vispār pieņemtiem kritērijiem, klīniskiem simptomiem un plaušu funkcionāliem raksturlielumiem, kontrolējot šūnu spektru ierosinātās krēpās un monitorējot elpceļu hiperreaktivitāti.
2. Vadoties no iekaisuma aktivitātes kritērijiem, ārstēšana ar inhalējamiem kortikosteroīdiem uzsākama ar lielu sākotnējo devu, kam seko pakāpeniska devas.
3. Ilgstošas darbības teofilīna vai antileikotriēnu kombinēšana ar inhalējamiem steroīdiem vienlīdz efektīvi mazina astmas klīniskos simptomus un uzlabo elpceļu caurejamību. Konkrētā preparāta izvēle atkarīga no zāļu panesamības un pieļaujamām ārstēšanas izmaksām.
4. Persistējošs eozinofīlais iekaisums ierosinātās krēpās saistīts ar neatgriezeniskas elpceļu obstrukcijas un slimnieku darba nespējas attīstību.
5. Hroniskas neatgriezeniskas pārmaiņas plaušās ir sekas neitrofilā iekaisuma aktivācijai ierosinātās krēpās, kas attīstās, ilgstoši ārstējot pacientus ar lielām inhalējamo kortikoīdu devām.
6. Nodrošinot pilnvērtīgu astmas aktivitātes kontroli, iespējams izvairīties no slimības uzliesmojumiem un neatgriezenisku organisku pārmaiņu attīstības astmas slimnieku elpceļos, tādējādi samazinot kopējās astmas ārstēšanas izmaksas un uzlabojot pacientu dzīves kvalitāti.

## Atsauces

1. Janson, C., Anto, J., Burney, P., Chinn, S., de Marco, R., Heinrich, J., Jarvis, D., Kuenzli, N., Leynaert, B., Luczynska, C., Neukirch, F., Svanes, C., Sunyer, J., and Wjst, M. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *European Community Respiratory Health Survey II*, *Eur Respir J.* 18: 598-611., 2001.
2. Heinrich, J., Richter, K., Frye, C., Meyer, I., Wolke, G., Wjst, M., Nowak, D., Magnussen, H., and Wichmann, H. E. [European Community Respiratory Health Survey in Adults (ECRHS)], *Pneumologie.* 56: 297-303., 2002.
3. World-wide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), *Eur Respir J.* 12: 315-35., 1998.
4. [European study on asthma. Prevalence of bronchial hyperreactivity and asthma in young adults from 5 Spanish areas. Spanish Group of the European Study on Asthma], *Med Clin (Barc).* 106: 761-7., 1996.
5. Riedler, J., Gamper, A., Eder, W., and Oberfeld, G. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness to 4.5% saline and its relation to asthma and allergy symptoms in Austrian children, *Eur Respir J.* 11: 355-60., 1998.
6. Sennhauser, F. H. and Kuhni, C. E. Prevalence of respiratory symptoms in Swiss children: is bronchial asthma really more prevalent in boys?, *Pediatr Pulmonol.* 19: 161-6., 1995.
7. Pearce, N., Sunyer, J., Cheng, S., Chinn, S., Bjorksten, B., Burr, M., Keil, U., Anderson, H. R., and Burney, P. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. International Study of Asthma and Allergies in Childhood, *Eur Respir J.* 16: 420-6., 2000.
8. Peat, J. K., Haby, M., Spijker, J., Berry, G., and Woolcock, A. J. Prevalence of asthma in adults in Busselton, Western Australia, *Bmj.* 305: 1326-9., 1992.
9. Dubois, P., Degraeve, E., and Vandenplas, O. Asthma and airway hyperresponsiveness among Belgian conscripts, 1978-91, *Thorax.* 53: 101-5., 1998.
10. Huovinen, E., Kaprio, J., Laitinen, L. A., and Koskenvuo, M. Incidence and prevalence of asthma among adult Finnish men and women of the Finnish Twin Cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis, *Chest.* 115: 928-36., 1999.
11. Akiyama, K. [Review of epidemiological studies on adult bronchial asthma in Japan], *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 32 *Suppl*: 200-10., 1994.
12. Shaw, R. A., Crane, J., O'Donnell, T. V., Porteous, L. E., and Coleman, E. D. Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975-89, *Arch Dis Child.* 65: 1319-23., 1990.
13. Britton, W. J., Woolcock, A. J., Peat, J. K., Sedgwick, C. J., Lloyd, D. M., and Leeder, S. R. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness in children: the relationship between asthma and skin reactivity to allergens in two communities, *Int J Epidemiol.* 15: 202-9., 1986.
14. Rimpela, A. H., Savonius, B., Rimpela, M. K., and Haahtela, T. Asthma and allergic rhinitis among Finnish adolescents in 1977-1991, *Scand J Soc Med.* 23: 60-5., 1995.
15. Omran, M. and Russell, G. Continuing increase in respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren, *Bmj.* 312: 34., 1996.
16. Beasley CRW, P. N. Worldwide trends in asthma mortality during the twentieth century. In: S. AL (ed.) *Fatal Asthma*, pp. 13-29. New York: Marcel Dekker Ltd, 1998.
17. La Vecchia, C., Levi, F., and Lucchini, F. Trends in mortality from bronchial asthma in Switzerland, 1969-1993, *Rev Epidemiol Sante Publique.* 44: 155-61., 1996.
18. Vondra, V. and Reisoava, M. [The prevalence of bronchial asthma is increasing and mortality varies], *Cas Lek Cesk.* 135: 471-6., 1996.
19. Crane, J., Pearce, N., Flatt, A., Burgess, C., Jackson, R., Kwong, T., Ball, M., and Beasley, R. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study, *Lancet.* 1: 917-22., 1989.
20. Spitzer, W. O., Suissa, S., Ernst, P., Horwitz, R. I., Habbick, B., Cockcroft, D., Boivin, J. F., McNutt, M., Buist, A. S., and Rebeck, A. S. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma, *N Engl J Med.* 326: 501-6., 1992.

21. Karr, R. M., Davies, R. J., Butcher, B. T., Lehrer, S. B., Wilson, M. R., Dharmarajan, V., and Salvaggio, J. E. Occupational asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 61: 54-65., 1978.
22. Thompson, S. On the social cost of asthma, *Eur J Respir Dis.* 136 Suppl: 185-191., 1984.
23. Lange, P., Parner, J., Vestbo, J., Schnohr, P., and Jensen, G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma, *N Engl J Med.* 339: 1194-200., 1998.
24. Lange, P., Ulrik, C. S., and Vestbo, J. Mortality in adults with self-reported asthma. Copenhagen City Heart Study Group, *Lancet.* 347: 1285-9., 1996.
25. Wennergren, G., Kristjansson, S., and Strannegard, I. L. Decrease in hospitalisation for treatment of childhood asthma with increased use of antiinflammatory treatment, despite an increase in prevalence of asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 97: 742-8., 1996.
26. Jonasson, G., Lodrup Carlsen, K. C., Leegaard, J., Carlsen, K. H., Mowinkel, P., and Halvorsen, K. S. Trends in hospital admissions for childhood asthma in Oslo, Norway, 1980-95, *Allergy.* 55: 232-9., 2000.
27. Marion, R. J., Creer, T. L., and Reynolds, R. V. Direct and indirect costs associated with the management of childhood asthma, *Ann Allergy.* 54: 31-4., 1985.
28. Donahue, J. G., Weiss, S. T., Livingston, J. M., Goetsch, M. A., Greineder, D. K., and Platt, R. Inhaled steroids and the risk of hospitalisation for asthma, *Jama.* 277: 887-91., 1997.
29. Neville, R. G., Pearson, M. G., Richards, N., Patience, J., Sondhi, S., Wagstaff, B., and Wells, N. A cost analysis on the pattern of asthma prescribing in the UK, *Eur Respir J.* 14: 605-9., 1999.
30. Suissa, S., Ernst, P., Benayoun, S., Baltzan, M., and Cai, B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma, *N Engl J Med.* 343: 332-6., 2000.
31. Pardos Martinez, C., Lopez Cortes, V., Gonzalez Perez-Yarza, E., Isanta Pomar, C., Fuertes Fernandez-Espinar, J., and Meriz Rubio, J. [Risk factors for asthma, allergy and bronchial hyperresponsiveness in children aged 6-8 years old], *An Esp Pediatr.* 55: 205-12., 2001.
32. Leynaert, B., Bousquet, J., Neukirch, C., Liard, R., and Neukirch, F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey, *J Allergy Clin Immunol.* 104: 301-4., 1999.
33. Elias Hernandez, M. T., Sanchez Gil, R., Cayuela Dominguez, A., Alvarez Gutierrez, F. J., Romero Contreras, J. A., Garcia Fernandez, A., Vellisco Garcia, A., and Castillo Gomez, J. [Risk factors for bronchial asthma in patients with rhinitis], *Arch Bronconeumol.* 37: 429-34., 2001.
34. Sibbald, B., Horn, M. E., and Gregg, I. A family study of the genetic basis of asthma and wheezy bronchitis, *Arch Dis Child.* 55: 354-7., 1980.
35. Holloway, J. W., Beghe, B., and Holgate, S. T. The genetic basis of atopic asthma, *Clin Exp Allergy.* 29: 1023-32., 1999.
36. Holgate, S. T. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 104: 1139-46., 1999.
37. Wiesch, D. G., Meyers, D. A., and Bleecker, E. R. Genetics of asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 104: 895-901., 1999.
38. Barnes, K. C. Evidence for common genetic elements in allergic disease, *J Allergy Clin Immunol.* 106: S192-200., 2000.
39. Palmer, L. J., Burton, P. R., Faux, J. A., James, A. L., Musk, A. W., and Cookson, W. O. Independent inheritance of serum immunoglobulin E concentrations and airway responsiveness, *Am J Respir Crit Care Med.* 161: 1836-43., 2000.
40. Gray, L., Peat, J. K., Belousova, E., Xuan, W., and Woolcock, A. J. Family patterns of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness: an epidemiological study, *Clin Exp Allergy.* 30: 393-9., 2000.
41. von Mutius, E. and Nicolai, T. Familial aggregation of asthma in a South Bavarian population, *Am J Respir Crit Care Med.* 153: 1266-72., 1996.
42. A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA), *Nat Genet.* 15: 389-92., 1997.
43. Borish, L. Genetics of allergy and asthma, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 82: 413-24; quiz 424-6., 1999.
44. Abramson, M. J. and Harrap, S. B. The new asthma genetics and its implications for public health, *Public Health Rev.* 26: 127-44, 1998.
45. He, J. Q., Joos, L., and Sandford, A. J. Recent developments in the genetics of asthma, *Pharmacogenomics.* 2: 329-39., 2001.

46. Postma, D. S., Bleecker, E. R., Amelung, P. J., Holroyd, K. J., Xu, J., Panhuysen, C. I., Meyers, D. A., and Levitt, R. C. Genetic susceptibility to asthma--bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy, *N Engl J Med.* 333: 894-900., 1995.
47. Laprise, C. and Boulet, L. P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up, *Am J Respir Crit Care Med.* 156: 403-9., 1997.
48. Ulrik, C. S., Backer, V., Hesse, B., and Dirksen, A. Risk factors for development of asthma in children and adolescents: findings from a longitudinal population study, *Respir Med.* 90: 623-30., 1996.
49. Ulrik, C. S., Backer, V., Hesse, B., and Dirksen, A. [Risk factors for the development of asthma in children and adolescents. Results of a longitudinal study], *Ugeskr Laeger.* 160: 2243-8., 1998.
50. Jones, A. Asymptomatic bronchial hyperreactivity and the development of asthma and other respiratory tract illnesses in children, *Thorax.* 49: 757-61., 1994.
51. Smith, J. M., Harding, L. K., and Cumming, G. The changing prevalence of asthma in school children, *Clin Allergy.* 1: 57-61., 1971.
52. Sears, M. R., Burrows, B., Flannery, E. M., Herbison, G. P., and Holdaway, M. D. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma, *Clin Exp Allergy.* 23: 941-8., 1993.
53. Crawford, W. A. and Beedham, C. G. The changing demographic pattern in asthma related to sex and age. A study of 13,651 patients on sodium cromoglycate (Intal), *Med J Aust.* 1: 430-4., 1976.
54. Szezeklik, A., Nizankowska, E., and Duplaga, M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma, *Eur Respir J.* 16: 432-6., 2000.
55. Maruo, H., Hashimoto, K., Shimoda, K., Shimanuki, K., Nakayama, T., Yamaguchi, H., Shiigai, N., Uchimura, K., Mitsubayashi, T., Akasaka, T., and et al. [Long-term follow-up studies of bronchial asthma in children. I. Prognosis and risk factors], *Arerugi.* 39: 621-30., 1990.
56. Maruo, H. [The relapse rate in patients with bronchial asthma remission and the risk factors of relapse], *Arerugi.* 48: 425-34., 1999.
57. Clarke, C. W. and Aldons, P. M. The nature of asthma in Brisbane, *Clin Allergy.* 9: 147-52., 1979.
58. Litonjua, A. A., Carey, V. J., Weiss, S. T., and Gold, D. R. Race, socio-economic factors, and area of residence are associated with asthma prevalence, *Pediatr Pulmonol.* 28: 394-401, 1999.
59. Schwartz, J., Gold, D., Dockery, D. W., Weiss, S. T., and Speizer, F. E. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race, *Am Rev Respir Dis.* 142: 555-62., 1990.
60. Ryan, G., Latimer, K. M., Dolovich, J., and Hargreave, F. E. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre, *Thorax.* 37: 423-9., 1982.
61. Sears, M. R., Herbison, G. P., Holdaway, M. D., Hewitt, C. J., Flannery, E. M., and Silva, P. A. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma, *Clin Exp Allergy.* 19: 419-24., 1989.
62. Zureik, M., Neukirch, C., Leynaert, B., Liard, R., Bousquet, J., and Neukirch, F. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey, *Bmj.* 325: 411-4., 2002.
63. Ferrence, R. and Ashley, M. J. Protecting children from passive smoking, *Bmj.* 321: 310-1., 2000.
64. Ehrlich, R. I., Du Toit, D., Jordaan, E., Zwarenstein, M., Potter, P., Volmink, J. A., and Weinberg, E. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking, *Am J Respir Crit Care Med.* 154: 681-8., 1996.
65. Siroux, V., Pin, I., Oryszczyn, M. P., Le Moual, N., and Kauffmann, F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, *Eur Respir J.* 15: 470-7., 2000.
66. Pedersen, B., Dahl, R., Karlstrom, R., Peterson, C. G., and Venge, P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking, *Am J Respir Crit Care Med.* 153: 1519-29., 1996.
67. Barker, R. D., van Tongeren, M. J., Harris, J. M., Gardiner, K., Venables, K. M., and Newman Taylor, A. J. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in workers exposed to acid anhydrides, *Eur Respir J.* 15: 710-5., 2000.

68. Jarvis, D., Chinn, S., Luczynska, C., and Burney, P. The association of smoking with sensitisation to common environmental allergens: results from the European Community Respiratory Health Survey, *J Allergy Clin Immunol.* 104: 934-40., 1999.
69. Sunyer, J., Soriano, J., Anto, J. M., Burgos, F., Pereira, A., Payo, F., Martinez-Moratalla, J., and Ramos, J. Sensitisation to individual allergens as risk factors for lower FEV1 in young adults. European Community Respiratory Health Survey, *Int J Epidemiol.* 29: 125-30., 2000.
70. Janson, C., Chinn, S., Jarvis, D., Zock, J. P., Toren, K., and Burney, P. Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function, and total serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey: a cross-sectional study, *Lancet.* 358: 2103-9., 2001.
71. Koenig, J. Q. Air pollution and asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 104: 717-22., 1999.
72. Duhme, H., Weiland, S. K., Rudolph, P., Wienke, A., Kramer, A., and Keil, U. Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. International Study of Asthma and Allergies in Childhood, *Eur Respir J.* 11: 840-7., 1998.
73. Knox, R. B., Suphioglu, C., Taylor, P., Desai, R., Watson, H. C., Peng, J. L., and Bursill, L. A. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution, *Clin Exp Allergy.* 27: 246-51., 1997.
74. Nel, A. E., Diaz-Sanchez, D., Ng, D., Hiura, T., and Saxon, A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system, *J Allergy Clin Immunol.* 102: 539-54., 1998.
75. Salvi, S. S., Frew, A., and Holgate, S. Is diesel exhaust a cause for increasing allergies?, *Clin Exp Allergy.* 29: 4-8., 1999.
76. Jarvis, D., Chinn, S., Sterne, J., Luczynska, C., and Burney, P. The association of respiratory symptoms and lung function with the use of gas for cooking. European Community Respiratory Health Survey, *Eur Respir J.* 11: 651-8., 1998.
77. Kogevinas, M., Anto, J. M., Sunyer, J., Tobias, A., Kromhout, H., and Burney, P. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. European Community Respiratory Health Survey Study Group, *Lancet.* 353: 1750-4., 1999.
78. Chan-Yeung, M. and Malo, J. Table of major inducers of occupational asthma. In: I. Bernstein, M. Chan-Yeung, J. Malo, and D. Bernstein (eds.), *Asthma in the Workplace*, pp. 683-672. New York: Marsel Dekker, 1999.
79. Johnston, S. L. Viruses and asthma, *Allergy.* 53: 922-32., 1998.
80. Gern, J. E. and Busse, W. W. The role of viral infections in the natural history of asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 106: 201-12., 2000.
81. Busse, W. W. The role of respiratory infections in asthma. In: S. T. Holgate (ed.) *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*, pp. 345-352. London: Academic Press, 1993.
82. Pullan, C. R. and Hey, E. N. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy, *Br Med J (Clin Res Ed).* 284: 1665-9., 1982.
83. Sigurs, N., Bjarnason, R., Sigurbergsson, F., and Kjellman, B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7, *Am J Respir Crit Care Med.* 161: 1501-7., 2000.
84. Kraft, M. The role of bacterial infections in asthma, *Clin Chest Med.* 21: 301-13., 2000.
85. Weiss, S. T. Parasites and asthma/allergy: what is the relationship?, *J Allergy Clin Immunol.* 105: 205-10., 2000.
86. Ball, T. M., Castro-Rodriguez, J. A., Griffith, K. A., Holberg, C. J., Martinez, F. D., and Wright, A. L. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood, *N Engl J Med.* 343: 538-43., 2000.
87. Omenaas, E., Jentoft, H. F., Vollmer, W. M., Buist, A. S., and Gulsvik, A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults, *Thorax.* 55: 454-8., 2000.
88. Matricardi, P. M., Rosmini, F., Ferrigno, L., Nisini, R., Rapicetta, M., Chionne, P., Stroffolini, T., Pasquini, P., and D'Amelio, R. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus, *Bmj.* 314: 999-1003., 1997.

89. Matricardi, P. M., Rosmini, F., Riondino, S., Fortini, M., Ferrigno, L., Rapicetta, M., and Bonini, S. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study, *Bmj.* 320: 412-7., 2000.
90. Von Ehrenstein, O. S., Von Mutius, E., Illi, S., Baumann, L., Bohm, O., and von Kries, R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers, *Clin Exp Allergy.* 30: 187-93., 2000.
91. Riedler, J., Eder, W., Oberfeld, G., and Schreuer, M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitisation, *Clin Exp Allergy.* 30: 194-200., 2000.
92. Svanes, C., Jarvis, D., Chinn, S., and Burney, P. Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey, *J Allergy Clin Immunol.* 103: 415-20., 1999.
93. Cockcroft, D. W. and Swystun, V. A. Asthma control versus asthma severity, *J Allergy Clin Immunol.* 98: 1016-8., 1996.
94. Laitinen, L. A., Heino, M., Laitinen, A., Kava, T., and Haahtela, T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma, *Am Rev Respir Dis.* 131: 599-606., 1985.
95. Roche, W. R., Beasley, R., Williams, J. H., and Holgate, S. T. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics, *Lancet.* 1: 520-4., 1989.
96. Watanabe, K., Senju, S., Toyoshima, H., and Yoshida, M. Thickness of the basement membrane of bronchial epithelial cells in lung diseases as determined by transbronchial biopsy, *Respir Med.* 91: 406-10., 1997.
97. Chetta, A., Foresi, A., Del Donno, M., Bertorelli, G., Pesci, A., and Olivieri, D. Airways remodelling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease, *Chest.* 111: 852-7., 1997.
98. Salvato, G. Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and non-asthmatic subjects, *Thorax.* 56: 902-6., 2001.
99. Bento, A. M. and Hershenson, M. B. Airway remodelling: potential contributions of subepithelial fibrosis and airway smooth muscle hypertrophy/hyperplasia to airway narrowing in asthma, *Allergy Asthma Proc.* 19: 353-8., 1998.
100. Brewster, C. E., Howarth, P. H., Djukanovic, R., Wilson, J., Holgate, S. T., and Roche, W. R. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma, *Am J Respir Cell Mol Biol.* 3: 507-11., 1990.
101. Moreno, R. H., Hogg, J. C., and Pare, P. D. Mechanics of airway narrowing, *Am Rev Respir Dis.* 133: 1171-80., 1986.
102. Pare, P. D., Roberts, C. R., Bai, T. R., and Wiggs, B. J. The functional consequences of airway remodeling in asthma, *Monaldi Arch Chest Dis.* 52: 589-96., 1997.
103. Lambert, R. K. Role of bronchial basement membrane in airway collapse, *J Appl Physiol.* 71: 666-73., 1991.
104. Milanese, M., Crimi, E., Scordamaglia, A., Riccio, A., Pellegrino, R., Canonica, G. W., and Brusasco, V. On the functional consequences of bronchial basement membrane thickening, *J Appl Physiol.* 91: 1035-40., 2001.
105. Elias, J. A. Airway remodeling in asthma. Unanswered questions, *Am J Respir Crit Care Med.* 161: S168-71., 2000.
106. Jeffery, P. K., Wardlaw, A. J., Nelson, F. C., Collins, J. V., and Kay, A. B. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity, *Am Rev Respir Dis.* 140: 1745-53., 1989.
107. Boulet, L. P., Laviolette, M., Turcotte, H., Cartier, A., Dugas, M., Malo, J. L., and Boutet, M. Bronchial subepithelial fibrosis correlates with airway responsiveness to metacholine, *Chest.* 112: 45-52., 1997.
108. Laitinen, L. A., Laitinen, A., Altraja, A., Virtanen, I., Kampe, M., Simonsson, B. G., Karlsson, S. E., Hakansson, L., Venge, P., and Sillastu, H. Bronchial biopsy findings in intermittent or "early" asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 98: 3s-6s, 1996.
109. Chetta, A., Foresi, A., Del Donno, M., Consigli, G. F., Bertorelli, G., Pesci, A., Barbee, R. A., and Olivieri, D. Bronchial responsiveness to distilled water and metacholine and its relationship to inflammation and remodeling of the airways in asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* 153: 910-7., 1996.

110. Tanaka, H., Masuda, T., Tokuoka, S., Komai, M., Nagao, K., Takahashi, Y., and Nagai, H. The effect of allergen-induced airway inflammation on airway remodeling in a murine model of allergic asthma, *Inflamm Res.* 50: 616-24., 2001.
111. Foster, P. S., Yang, M., Herbert, C., and Kumar, R. K. CD4(+) T-lymphocytes regulate airway remodeling and hyper-reactivity in a mouse model of chronic asthma, *Lab Invest.* 82: 455-62., 2002.
112. Bradley, B. L., Azzawi, M., Jacobson, M., Assoufi, B., Collins, J. V., Irani, A. M., Schwartz, L. B., Durham, S. R., Jeffery, P. K., and Kay, A. B. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness, *J Allergy Clin Immunol.* 88: 661-74., 1991.
113. Cokugras, H., Akcakaya, N., Seekin, Camcioglu, Y., Sarimurat, N., and Aksoy, F. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma, *Thorax.* 56: 25-9., 2001.
114. Redington, A. E., Wilson, J. W., Walls, A. F., Madden, J., Djukanovic, R., Holgate, S. T., and Howarth, P. H. Persistent airway T-lymphocyte activation in chronic corticosteroid- treated symptomatic asthma, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 85: 501-7., 2000.
115. Del Prete, G. Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy, *Allergy.* 47: 450-5., 1992.
116. Ackerman, V., Marini, M., Vittori, E., Bellini, A., Vassali, G., and Mattoli, S. Detection of cytokines and their cell sources in bronchial biopsy specimens from asthmatic patients. Relationship to atopic status, symptoms, and level of airway hyperresponsiveness, *Chest.* 105: 687-96., 1994.
117. Li, L., Xia, Y., Nguyen, A., Feng, L., and Lo, D. Th2-induced eotaxin expression and eosinophilia coexist with Th1 responses at the effector stage of lung inflammation, *J Immunol.* 161: 3128-35., 1998.
118. Baggiolini, M. and Dahinden, C. A. CC chemokines in allergic inflammation, *Immunol Today.* 15: 127-33., 1994.
119. Ohnishi, T., Sur, S., Collins, D. S., Fish, J. E., Gleich, G. J., and Peters, S. P. Eosinophil survival activity identified as interleukin-5 is associated with eosinophil recruitment and degranulation and lung injury twenty- four hours after segmental antigen lung challenge, *J Allergy Clin Immunol.* 92: 607-15., 1993.
120. Adachi, T., Motojima, S., Hirata, A., Fukuda, T., and Makino, S. Eosinophil viability-enhancing activity in sputum from patients with bronchial asthma. Contributions of interleukin-5 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, *Am J Respir Crit Care Med.* 151: 618-23., 1995.
121. Arshad, S. H., Babu, K. S., and Holgate, S. T. Allergic inflammation and the role of IgE. Anti-IgE therapy in Asthma and Allergy, pp. 24-30. London: Martin Dunitz Ltd, 2001.
122. Bentley, A. M., Meng, Q., Robinson, D. S., Hamid, Q., Kay, A. B., and Durham, S. R. Increases in activated T lymphocytes, eosinophils, and cytokine mRNA expression for interleukin-5 and granulocyte/macrophage colony- stimulating factor in bronchial biopsies after allergen inhalation challenge in atopic asthmatics, *Am J Respir Cell Mol Biol.* 8: 35-42., 1993.
123. Hallsworth, M. P., Soh, C. P., Lane, S. J., Arm, J. P., and Lee, T. H. Selective enhancement of GM-CSF, TNF-alpha, IL-1 beta and IL-8 production by monocytes and macrophages of asthmatic subjects, *Eur Respir J.* 7: 1096-102., 1994.
124. Teran, L. M., Mochizuki, M., Bartels, J., Valencia, E. L., Nakajima, T., Hirai, K., and Schroder, J. M. Th1- and Th2-type cytokines regulate the expression and production of eotaxin and RANTES by human lung fibroblasts, *Am J Respir Cell Mol Biol.* 20: 777-86., 1999.
125. Gosset, P., Tillie-Leblond, I., Janin, A., Marquette, C. H., Copin, M. C., Wallaert, B., and Tonnel, A. B. Expression of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 on bronchial biopsies from allergic and non-allergic asthmatic patients, *Int Arch Allergy Immunol.* 106: 69-77., 1995.
126. Ohkawara, Y., Yamauchi, K., Maruyama, N., Hoshi, H., Ohno, I., Honma, M., Tanno, Y., Tamura, G., Shirato, K., and Ohtani, H. In situ expression of the cell adhesion molecules in bronchial tissues from asthmatics with air flow limitation: in vivo evidence of VCAM- 1/VLA-4 interaction in selective eosinophil infiltration, *Am J Respir Cell Mol Biol.* 12: 4-12., 1995.

127. Tohda, Y., Kubo, H., Nakajima, S., and Fukuoka, M. Effect of anti-ICAM-1 on bronchial response: bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and ultrastructural changes of bronchial epithelium in guinea pigs with dual phase bronchial response, *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* *21*: 541-7., 1999.
128. Wolyniec, W. W., De Sanctis, G. T., Nabozny, G., Torcellini, C., Haynes, N., Joetham, A., Gelfand, E. W., Drazen, J. M., and Noonan, T. C. Reduction of antigen-induced airway hyperreactivity and eosinophilia in ICAM-1-deficient mice, *Am J Respir Cell Mol Biol.* *18*: 777-85., 1998.
129. Walsh, G. M. Eosinophil granule proteins and their role in disease, *Curr Opin Hematol.* *8*: 28-33., 2001.
130. Ortega, D. and Busse, W. W. Asthma: Pathogenesis and treatment. *In*: A. P. Kaplan (ed.) *Allergy*, pp. 480-505. Philadelphia: Saunders Company, 1997.
131. Frangova, V., Sacco, O., Silvestri, M., Oddera, S., Balbo, A., Crimi, E., and Rossi, G. A. BAL neutrophilia in asthmatic patients. A by-product of eosinophil recruitment?, *Chest.* *110*: 1236-42., 1996.
132. Fahy, J. V., Kim, K. W., Liu, J., and Boushey, H. A. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation, *J Allergy Clin Immunol.* *95*: 843-52., 1995.
133. Pizzichini, M. M., Pizzichini, E., Efthimiadis, A., Chauhan, A. J., Johnston, S. L., Hussack, P., Mahony, J., Dolovich, J., and Hargreave, F. E. Asthma and natural colds. Inflammatory indices in induced sputum: a feasibility study, *Am J Respir Crit Care Med.* *158*: 1178-84., 1998.
134. Norzila, M. Z., Fakes, K., Henry, R. L., Simpson, J., and Gibson, P. G. Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* *161*: 769-74., 2000.
135. Twaddell, S. H., Gibson, P. G., Carty, K., Woolley, K. L., and Henry, R. L. Assessment of airway inflammation in children with acute asthma using induced sputum, *Eur Respir J.* *9*: 2104-8., 1996.
136. Louis, R., Lau, L. C., Bron, A. O., Roldaan, A. C., Radermecker, M., and Djukanovic, R. The relationship between airways inflammation and asthma severity, *Am J Respir Crit Care Med.* *161*: 9-16., 2000.
137. Wenzel, S. E., Szeffler, S. J., Leung, D. Y., Sloan, S. I., Rex, M. D., and Martin, R. J. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids, *Am J Respir Crit Care Med.* *156*: 737-43., 1997.
138. Chalmers, G. W., MacLeod, K. J., Thomson, L., Little, S. A., McSharry, C., and Thomson, N. C. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma, *Chest.* *120*: 1917-22., 2001.
139. Jurka, N., Tavans, I., Skesteris, A., Bukovskis, M., and Strazda, G. *LU Sci Pap Med.* *643*: 43-63, 2001.
140. Busse, W. W. Leukotrienes and inflammation, *Am J Respir Crit Care Med.* *157*: S210-3; discussion S247- 8., 1998.
141. Mastronarde, J. G., Monick, M. M., Mukaida, N., Matsushima, K., and Hunninghake, G. W. Activator protein-1 is the preferred transcription factor for co-operative interaction with nuclear factor-kappaB in respiratory syncytial virus-induced interleukin-8 gene expression in airway epithelium, *J Infect Dis.* *177*: 1275-81., 1998.
142. Teran, L. M., Carroll, M. P., Frew, A. J., Redington, A. E., Davies, D. E., Lindley, I., Howarth, P. H., Church, M. K., and Holgate, S. T. Leukocyte recruitment after local endobronchial allergen challenge in asthma. Relationship to procedure and to airway interleukin-8 release, *Am J Respir Crit Care Med.* *154*: 469-76., 1996.
143. Massion, P. P., Inoue, H., Richman-Eisenstat, J., Grunberger, D., Jorens, P. G., Housset, B., Pittet, J. F., Wiener-Kronish, J. P., and Nadel, J. A. Novel *Pseudomonas* product stimulates interleukin-8 production in airway epithelial cells in vitro, *J Clin Invest.* *93*: 26-32., 1994.
144. Sur, S., Crotty, T. B., Kephart, G. M., Hyma, B. A., Colby, T. V., Reed, C. E., Hunt, L. W., and Gleich, G. J. Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa?, *Am Rev Respir Dis.* *148*: 713-9., 1993.
145. Lamblin, C., Gosset, P., Tillie-Leblond, I., Saulnier, F., Marquette, C. H., Wallaert, B., and Tonnel, A. B. Bronchial neutrophilia in patients with non-infectious status asthmaticus, *Am J Respir Crit Care Med.* *157*: 394-402., 1998.

146. Cox, G., Whitehead, L., Dolovich, M., Jordana, M., Gauldie, J., and Newhouse, M. T. A randomised controlled trial on the effect of inhaled corticosteroids on airways inflammation in adult cigarette smokers, *Chest*. *115*: 1271-7., 1999.
147. Anticevich, S. Z., Hughes, J. M., Black, J. L., and Armour, C. L. Induction of hyperresponsiveness in human airway tissue by neutrophils-- mechanism of action, *Clin Exp Allergy*. *26*: 549-56., 1996.
148. Kellaway, C. H. and Trethewie, W. R. The liberation of slow reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis, *Q J Exp Physiol*. *30*: 121-145, 1940.
149. O'Byrne, P. M. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma, *Chest*. *111*: 27S-34S., 1997.
150. Haeggstrom, J. Z. and Wetterholm, A. Enzymes and receptors in the leukotriene cascade, *Cell Mol Life Sci*. *59*: 742-53., 2002.
151. Devillier, P., Baccard, N., and Advenier, C. Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma: an update. Part I: synthesis, receptors and role of leukotrienes in asthma, *Pharmacol Res*. *40*: 3-13., 1999.
152. Walch, L., Norel, X., Gascard, J. P., and Brink, C. Cysteinyl-leukotriene receptors in pulmonary vessels, *J Physiol Pharmacol*. *50*: 567-73., 1999.
153. Haeggstrom, J. Z. and Samuelsson, B. Overview of the 5-lipoxygenase pathway. *In*: J. M. Drazen, S. E. Dahlen, and T. H. Lee (eds.), *Five-lipoxygenase Products in Asthma*, pp. 1-10. Basel: Macel Dekker Inc, 1998.
154. Barnes, N. C., Piper, P. J., and Costello, J. F. Comparative effects of inhaled leukotriene C4, leukotriene D4, and histamine in normal human subjects, *Thorax*. *39*: 500-4., 1984.
155. Laitinen, L. A., Laitinen, A., Haahtela, T., Vilkkka, V., Spur, B. W., and Lee, T. H. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways, *Lancet*. *341*: 989-90., 1993.
156. Diamant, Z., Hiltermann, J. T., van Rensen, E. L., Callenbach, P. M., Veselic-Charvat, M., van der Veen, H., Sont, J. K., and Sterk, P. J. The effect of inhaled leukotriene D4 and metacholine on sputum cell differentials in asthma, *Am J Respir Crit Care Med*. *155*: 1247-53., 1997.
157. Panettieri, R. A., Tan, E. M., Ciocca, V., Luttmann, M. A., Leonard, T. B., and Hay, D. W. Effects of LTD4 on human airway smooth muscle cell proliferation, matrix expression, and contraction *In vitro*: differential sensitivity to cysteinil leukotriene receptor antagonists, *Am J Respir Cell Mol Biol*. *19*: 453-61., 1998.
158. Henderson, W. R., Jr., Tang, L. O., Chu, S. J., Tsao, S. M., Chiang, G. K., Jones, F., Jonas, M., Pae, C., Wang, H., and Chi, E. Y. A role for cysteinil leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model, *Am J Respir Crit Care Med*. *165*: 108-16., 2002.
159. Alvarez Gutierrez, F. J., Rodriguez Portal, J. A., Valenzuela Mateos, F., Capote Gil, F., Sanchez Gil, R., and Castillo Gomez, J. [Inflammation mediators (eosinophilic cationic protein. ECP) in a normal population and in patients with bronchial asthma or allergic rhinitis], *Arch Bronconeumol*. *31*: 280-6., 1995.
160. Foresi, A., Leone, C., Pelucchi, A., Mastropasqua, B., Chetta, A., D'Ippolito, R., Marazzini, L., and Olivieri, D. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to metacholine responsiveness, *J Allergy Clin Immunol*. *100*: 58-64., 1997.
161. Ramsdale, E. H., Morris, M. M., Roberts, R. S., and Hargreave, F. E. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis, *J Allergy Clin Immunol*. *75*: 573-7., 1985.
162. Annesi, I., Oryszczyn, M. P., Neukirch, F., Orvoen-Frija, E., Korobaef, M., and Kauffmann, F. Relationship of upper airways disorders to FEV1 and bronchial hyperresponsiveness in an epidemiological study, *Eur Respir J*. *5*: 1104-10., 1992.
163. Thaminy, A., Lamblin, C., Perez, T., Bergoin, C., Tonnel, A. B., and Wallaert, B. Increased frequency of asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in nonasthmatic patients with food allergy, *Eur Respir J*. *16*: 1091-4., 2000.
164. Obase, Y., Shimoda, T., Mitsuta, K., Matsuo, N., Matsuse, H., and Kohno, S. Correlation between airway hyperresponsiveness and airway inflammation in a young adult population: eosinophil, ECP, and cytokine levels in induced sputum, *Ann Allergy Asthma Immunol*. *86*: 304-10., 2001.
165. De Kluijver, J., Evertse, C. E., Schrupf, J. A., Van Der Veen, H., Zwinderman, A. H., Hiemstra, P. S., Rabe, K. F., and Sterk, P. J. Asymptomatic Worsening of Airway Inflammation during Low-Dose Allergen Exposure in Asthma: Protection by Inhaled Steroids, *Am J Respir Crit Care Med*. *166*: 294-300., 2002.

166. Alvarez, M. J., Olaguibel, J. M., Garcia, B. E., Tabar, A. I., and Urbiola, E. Comparison of allergen-induced changes in bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation between mildly allergic asthma patients and allergic rhinitis patients, *Allergy*. *55*: 531-9., 2000.
167. Sont, J. K., Han, J., van Krieken, J. M., Evertse, C. E., Hooijer, R., Willems, L. N., and Sterk, P. J. Relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsy specimens and clinical severity of asthma in patients treated with inhaled steroids, *Thorax*. *51*: 496-502., 1996.
168. Tomii, K., Matsumura, Y., Taguchi, Y., Oida, K., and Kobash, Y. [Eosinophil count in induced sputum samples as a marker of airway inflammation and adequacy of corticosteroid inhalation treatment in asthmatic patients], *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. *36*: 138-43., 1998.
169. Boulet, L. P., Turcotte, H., and Brochu, A. Persistence of airway obstruction and hyperresponsiveness in subjects with asthma remission, *Chest*. *105*: 1024-31., 1994.
170. Cai, Y., Carty, K., Henry, R. L., and Gibson, P. G. Persistence of sputum eosinophilia in children with controlled asthma when compared with healthy children, *Eur Respir J*. *11*: 848-53., 1998.
171. Lundgren, R., Soderberg, M., Horstedt, P., and Stenling, R. Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids, *Eur Respir J*. *1*: 883-9., 1988.
172. Kuwano, K., Bosken, C. H., Pare, P. D., Bai, T. R., Wiggs, B. R., and Hogg, J. C. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease, *Am Rev Respir Dis*. *148*: 1220-5., 1993.
173. Taivans, I. Dynamic parameters of ventilation function. *In*: M. Baltins (ed.) *Diagnostics of lung function*, pp. 20-24. Riga: McAbols, 1997.
174. Bjermer, L. History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways disease, *Respir Med*. *95*: 703-19., 2001.
175. Teel, G. S., Engeler, C. E., Tashjian, J. H., and duCret, R. P. Imaging of small airways disease, *Radiographics*. *16*: 27-41., 1996.
176. Martin, R. J. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma, *J Allergy Clin Immunol*. *109*: S447-60., 2002.
177. Busse, W. W., Chervinsky, P., Condemi, J., Lumry, W. R., Petty, T. L., Rennard, S., and Townley, R. G. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma, *J Allergy Clin Immunol*. *101*: 457-63., 1998.
178. Booth, H., Richmond, I., Ward, C., Gardiner, P. V., Harkawat, R., and Walters, E. H. Effect of high dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation in asthma, *Am J Respir Crit Care Med*. *152*: 45-52., 1995.
179. Dunill, M. S. The pathology of asthma with special reference to changes in bronchial mucosa, *J Clin Pathol*. *13*: 27-33, 1960.
180. Messer, J. W., Peters, G. A., and Bennet, W. A. Causes of death and pathologic findings in 304 cases of bronchial asthma, *Dis Chest*. *38*: 612-624, 1960.
181. Jeffery, P. K. Comparative morphology of the airways in asthma and chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*. *150*: S6-13., 1994.
182. Lim, S., Jatakanon, A., Meah, S., Oates, T., Chung, K. F., and Barnes, P. J. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma, *Thorax*. *55*: 184-8., 2000.
183. Richmond, I., Booth, H., Ward, C., and Walters, E. H. Intrasubject variability in airway inflammation in biopsies in mild to moderate stable asthma, *Am J Respir Crit Care Med*. *153*: 899-903., 1996.
184. Brusasco, V., Crimi, E., Gianiorio, P., Lantero, S., and Rossi, G. A. Allergen-induced increase in airway responsiveness and inflammation in mild asthma, *J Appl Physiol*. *69*: 2209-14., 1990.
185. Rossi, G. A., Crimi, E., Lantero, S., Gianiorio, P., Oddera, S., Crimi, P., and Brusasco, V. Late-phase asthmatic reaction to inhaled allergen is associated with early recruitment of eosinophils in the airways, *Am Rev Respir Dis*. *144*: 379-83., 1991.
186. Grundberg, K., Smits, H. H., and Timmers, M. C. Experimental rhinovirus 16 infection. Effects on cell differentials and soluble markers in sputum in asthmatic subjects, *Am J Respir Crit Care Med*. *156*: 609-616, 1997.
187. Castleman, W. L., Sorkness, R. L., Lemanske, R. F., Jr., and McAllister, P. K. Viral bronchiolitis during early life induces increased numbers of bronchiolar mast cells and airway hyperresponsiveness, *Am J Pathol*. *137*: 821-31., 1990.

188. Busse, W. W. Viral infections in humans, *Am J Respir Crit Care Med.* *151*: 1675-6; discussion 1676-7., 1995.
189. Shi, H. Z., Deng, J. M., Xu, H., Nong, Z. X., Xiao, C. Q., Liu, Z. M., Qin, S. M., Jiang, H. X., Liu, G. N., and Chen, Y. Q. Effect of inhaled interleukin-4 on airway hyperreactivity in asthmatics, *Am J Respir Crit Care Med.* *157*: 1818-21., 1998.
190. Cockcroft, D. W., Murdock, K. Y., and Bercheid, B. A. Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in random population, *Ann Allergy.* *53*: 26-29, 1984.
191. Robinson, D. S., Ying, S., and Bentley, A. M. Relationship among numbers of BAL cells expressing messenger ribonucleic acid for cytokines, asthma symptoms, and airway metacholine responsiveness in atopic asthma, *J Allergy Clin Immunol.* *92*: 397-403, 1993.
192. Crimi, E., Spanevello, A., Neri, M., Ind, P. W., Rossi, G. A., and Brusasco, V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* *157*: 4-9., 1998.
193. Crimi, E., Milanese, M., Oddera, S., Mereu, C., Rossi, G. A., Riccio, A., Canonica, G. W., and Brusasco, V. Inflammatory and mechanical factors of allergen-induced bronchoconstriction in mild asthma and rhinitis, *J Appl Physiol.* *91*: 1029-34., 2001.
194. Kips, J. C. [The role of inflammation in the modulation of bronchial hyperreactivity. Potential therapeutic applications], *Rev Mal Respir.* *17*: 555-8., 2000.
195. Jones, P. D., Henry, R. L., Gibson, P. G., Hankin, R., and Carty, K. Chemotherapy for malignancy induces a remission in asthma symptoms and airway inflammation but not airway hyperresponsiveness, *Pediatr Pulmonol.* *26*: 74-7., 1998.
196. Ichinose, M., Takahashi, T., Sugiura, H., Endoh, N., Miura, M., Mashito, Y., and Shirato, K. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and airway calibre, *Eur Respir J.* *15*: 248-53., 2000.
197. Haley, K. J. and Drazen, J. M. Inflammation and airway function in asthma: what you see is not necessarily what you get, *Am J Respir Crit Care Med.* *157*: 1-3., 1998.
198. Ward, C., Pais, M., Bish, R., Reid, D., Feltis, B., Johns, D., and Walters, E. H. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma, *Thorax.* *57*: 309-16., 2002.
199. James, A. L., Pare, P. D., and Hogg, J. C. The mechanics of airway narrowing in asthma, *Am Rev Respir Dis.* *139*: 242-6., 1989.
200. Cheung, D., Schot, R., Zwinderman, A. H., Zegers, H., Dijkman, J. H., and Sterk, P. J. Relationship between loss in parenchymal elastic recoil pressure and maximal airway narrowing in subjects with alpha1-antitrypsin deficiency, *Am J Respir Crit Care Med.* *155*: 135-40., 1997.
201. Ebina, M., Takahashi, T., Chiba, T., and Motomiya, M. Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscles underlying bronchial asthma. A 3-D morphometric study, *Am Rev Respir Dis.* *148*: 720-6., 1993.
202. Ebina, M., Yaegashi, H., Takahashi, T., Motomiya, M., and Tanemura, M. Distribution of smooth muscles along the bronchial tree. A morphometric study of ordinary autopsy lungs, *Am Rev Respir Dis.* *141*: 1322-6., 1990.
203. Lambert, R. K., Wiggs, B. R., Kuwano, K., Hogg, J. C., and Pare, P. D. Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD, *J Appl Physiol.* *74*: 2771-81., 1993.
204. Mitchell, R. W., Ruhlmann, E., Magnussen, H., Leff, A. R., and Rabe, K. F. Passive sensitization of human bronchi augments smooth muscle shortening velocity and capacity, *Am J Physiol.* *267*: L218-22., 1994.
205. Solway, J. and Fredberg, J. J. Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial hyperresponsiveness after all, *Am J Respir Cell Mol Biol.* *17*: 144-6., 1997.
206. Marthan, R. and Woolcock, A. J. Is a myogenic response involved in deep inspiration-induced bronchoconstriction in asthmatics?, *Am Rev Respir Dis.* *140*: 1354-8., 1989.
207. Wardlaw, A. J., Brightling, C. E., Green, R., Woltmann, G., Bradding, P., and Pavord, I. D. New insights into the relationship between airway inflammation and asthma, *Clin Sci (Lond).* *103*: 201-11., 2002.
208. Sterk, P. J. and Fabbri, L. M. Airway responsiveness standardised challenge testing with pharmacological physical and sensitising stimuli in adults. Statement of European Respiratory Society, *Eur Respir J.* *6*: 53-83, 1993.

209. Crapo, R. O., Casaburi, R., Coates, A. L., Enright, P. L., Hankinson, J. L., Irvin, C. G., MacIntyre, N. R., McKay, R. T., Wanger, J. S., Anderson, S. D., Cockcroft, D. W., Fish, J. E., and Sterk, P. J. Guidelines for metacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999, *Am J Respir Crit Care Med.* 161: 309-29., 2000.
210. Brusasco, V. and Crimi, E. metacholine provocation test for diagnosis of allergic respiratory diseases. *Allergy.* 56: 1114-20., 2001.
211. van den Berge, M., Kerstjens, H. A., Meijer, R. J., de Reus, D. M., Koeter, G. H., Kauffman, H. F., and Postma, D. S. Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC20 of metacholine, *Am J Respir Crit Care Med.* 164: 1127-32., 2001.
212. Fowler, S. J., Dempsey, O. J., Sims, E. J., and Lipworth, B. J. Screening for bronchial hyperresponsiveness using metacholine and adenosine monophosphate, *Am J Respir Crit Care Med.* 162: 1318-1322, 2000.
213. Taylor, D. A., Jensen, M. W., Kanabar, V., Engelstatter, R., Steijnmans, V. W., Barnes, P. J., and O'Connor, B. J. A dose-dependent effect of the novel inhaled corticosteroid ciclesonide on airway responsiveness to adenosine-5'-monophosphate in asthmatic patients, *Am J Respir Crit Care Med.* 160: 237-43., 1999.
214. Sont, J. K., Willems, L. N., Bel, E. H., van Krieken, J. H., Vandenbroucke, J. P., and Sterk, P. J. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group, *Am J Respir Crit Care Med.* 159: 1043-51., 1999.
215. Trigg, C. J., Manolitsas, N. D., Wang, J., Calderon, M. A., McAulay, A., Jordan, S. E., Herdman, M. J., Jhalli, N., Duddle, J. M., Hamilton, S. A., and et al. Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* 150: 17-22., 1994.
216. Grootendorst, D. C., Sont, J. K., Willems, L. N., Kluin-Nelemans, J. C., Van Krieken, J. H., Veselic-Charvat, M., and Sterk, P. J. Comparison of inflammatory cell counts in asthma: induced sputum vs bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies, *Clin Exp Allergy.* 27: 769-79., 1997.
217. Lim, S., Jatakanon, A., John, M., Gilbey, T., O'Connor, B. J., Chung, K. F., and Barnes, P. J. Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* 159: 22-30., 1999.
218. Spanevello, A., Migliori, G. B., Sharara, A., Ballardini, L., Bridge, P., Pisati, P., Neri, M., and Ind, P. W. Induced sputum to assess airway inflammation: a study of reproducibility, *Clin Exp Allergy.* 27: 1138-44., 1997.
219. Pizzichini, E., Pizzichini, M. M., Kidney, J. C., Efthimiadis, A., Hussack, P., Popov, T., Cox, G., Dolovich, J., O'Byrne, P., and Hargreave, F. E. Induced sputum, bronchoalveolar lavage and blood from mild asthmatics: inflammatory cells, lymphocyte subsets and soluble markers compared, *Eur Respir J.* 11: 828-34., 1998.
220. Belda, J., Giner, J., Casan, P., and Sanchis, J. [Induced sputum in asthma: study of validity and repeatability], *Arch Bronconeumol.* 33: 325-30., 1997.
221. in 't Veen, J. C., de Gouw, H. W., Smits, H. H., Sont, J. K., Hiemstra, P. S., Sterk, P. J., and Bel, E. H. Repeatability of cellular and soluble markers of inflammation in induced sputum from patients with asthma, *Eur Respir J.* 9: 2441-7., 1996.
222. Reining, U., Mattes, J., Storm van's Gravesande, K., Ihorst, G., and Kuhr, J. [Reproducibility in induced sputum in children with asthma], *Pneumologie.* 54: 185-90., 2000.
223. Claman, D. M., Boushey, H. A., Liu, J., Wong, H., and Fahy, J. V. Analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects, *J Allergy Clin Immunol.* 94: 861-9., 1994.
224. Grootendorst, D. C., van den Bos, J. W., Romeijn, J. J., Veselic-Charvat, M., Duiverman, E. J., Vrijlandt, E. J., Sterk, P. J., and Roldaan, A. C. Induced sputum in adolescents with severe stable asthma. Safety and the relationship of cell counts and eosinophil cationic protein to clinical severity, *Eur Respir J.* 13: 647-53., 1999.
225. Hargreave, F. E., Popov, T., Kidney, J., and Dolovich, J. Sputum measurements to assess airway inflammation in asthma, *Allergy.* 48: 81-3; discussion 84-6., 1993.

226. Fahy, J. V., Liu, J., Wong, H., and Boushey, H. A. Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects, *Am Rev Respir Dis.* 147: 1126-31., 1993.
227. Pizzichini, E., Pizzichini, M. M., Efthimiadis, A., Evans, S., Morris, M. M., Squillace, D., Gleich, G. J., Dolovich, J., and Hargreave, F. E. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements, *Am J Respir Crit Care Med.* 154: 308-17., 1996.
228. Pizzichini, E., Pizzichini, M. M., Efthimiadis, A., Dolovich, J., and Hargreave, F. E. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood, *J Allergy Clin Immunol.* 99: 539-44., 1997.
229. Fujimoto, K., Kubo, K., Matsuzawa, Y., and Sekiguchi, M. Eosinophil cationic protein levels in induced sputum correlate with the severity of bronchial asthma, *Chest.* 112: 1241-7., 1997.
230. Jang, A. S. and Choi, I. S. Eosinophil activation markers in induced sputum in asthmatics, *Korean J Intern Med.* 15: 1-7., 2000.
231. Park, J. W., Whang, Y. W., Kim, C. W., Park, Y. B., and Hong, C. S. Eosinophil count and eosinophil cationic protein concentration of induced sputum in the diagnosis and assessment of airway inflammation in bronchial asthma, *Allergy Asthma Proc.* 19: 61-7., 1998.
232. Gibson, P. G., Wong, B. J., Hepperle, M. J., Kline, P. A., Girgis-Gabardo, A., Guyatt, G., Dolovich, J., Denburg, J. A., Ramsdale, E. H., and Hargreave, F. E. A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid, *Clin Exp Allergy.* 22: 525-32., 1992.
233. Pizzichini, M. M., Pizzichini, E., Clelland, L., Efthimiadis, A., Mahony, J., Dolovich, J., and Hargreave, F. E. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment, *Am J Respir Crit Care Med.* 155: 1501-8., 1997.
234. Jatakanon, A., Kharitonov, S., Lim, S., and Barnes, P. J. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma, *Thorax.* 54: 108-14., 1999.
235. Jatakanon, A., Lim, S., Kharitonov, S. A., Chung, K. F., and Barnes, P. J. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and metacholine responsiveness in patients with mild asthma, *Thorax.* 53: 91-5., 1998.
236. Gutierrez, V., Prieto, L., Torres, V., Trenor, R., Perez, C., Berto, J. M., and Marin, J. Relationship between induced sputum cell counts and fluid-phase eosinophil cationic protein and clinical or physiologic profiles in mild asthma, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 82: 559-65., 1999.
237. Ronchi, M. C., Piragino, C., Rosi, E., Stendardi, L., Tanini, A., Galli, G., Duranti, R., and Scano, G. Do sputum eosinophils and ECP relate to the severity of asthma?, *Eur Respir J.* 10: 1809-13., 1997.
238. Grebski, E., Wu, J., Wuthrich, B., and Medici, T. C. Does eosinophil cationic protein in sputum and blood reflect bronchial inflammation and obstruction in allergic asthmatics?, *J Investig Allergol Clin Immunol.* 9: 82-8., 1999.
239. Piacentini, G. L., Bodini, A., Costella, S., Vicentini, L., Mazzi, P., Sperandio, S., and Boner, A. L. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children, *Eur Respir J.* 13: 1386-90., 1999.
240. Virchow, J. C., Jr., Holscher, U., and Virchow, C., Sr. Sputum ECP levels correlate with parameters of airflow obstruction, *Am Rev Respir Dis.* 146: 604-6., 1992.
241. Bacci, E., Cianchetti, S., Ruocco, L., Bartoli, M. L., Carnevali, S., Dente, F. L., Di Franco, A., Giannini, D., Macchioni, P., Vagaggini, B., Morelli, M. C., and Paggiaro, P. L. Comparison between eosinophilic markers in induced sputum and blood in asthmatic patients, *Clin Exp Allergy.* 28: 1237-43., 1998.
242. Sorva, R., Metso, T., Turpeinen, M., Juntunen-Backman, K., Bjorksten, F., and Haahtela, T. Eosinophil cationic protein in induced sputum as a marker of inflammation in asthmatic children, *Pediatr Allergy Immunol.* 8: 45-50., 1997.
243. Tarodo de la Fuente, P., Romagnoli, M., Carlsson, L., Godard, P., Bousquet, J., and Chanez, P. Eosinophilic inflammation assessed by induced sputum in corticosteroid-dependent asthma, *Respir Med.* 93: 183-9., 1999.
244. Parra, A., Prieto, I., Sanz, M. L., Dieguez, I., Resano, A., and Oehling, A. K. Serum ECP levels in asthmatic patients: comparison with other follow-up parameters, *Allergy Asthma Proc.* 17: 191-7., 1996.

245. Pronk-Admiraal, C. J., Haitjema, T., Horikx, P., and Bartels, P. C. Surplus value of eosinophil count and ECP to diagnose and monitor asthmatic patients, *Neth J Med.* 58: 9-17., 2001.
246. Vila-Indurain, B., Munoz-Lopez, F., and Martin-Mateos, M. Evaluation of blood eosinophilia and the eosinophil cationic protein (ECP) in the serum of asthmatic children with varying degree of severity, *Allergol Immunopathol (Madr).* 27: 304-8., 1999.
247. Ferdousi, H. A. and Dreborg, S. Asthma, bronchial hyperreactivity and mediator release in children with birch pollinosis. ECP and EPX levels are not related to bronchial hyperreactivity, *Clin Exp Allergy.* 27: 530-9., 1997.
248. Piacentini, G. L., Bodini, A., Costella, S., Suzuki, Y., Zerman, L., Peterson, C. G., and Boner, A. L. Exhaled nitric oxide, serum ECP and airway responsiveness in mild asthmatic children, *Eur Respir J.* 15: 839-43., 2000.
249. Lowhagen, O., Wever, A. M., Lusuardi, M., Moscato, G., De Backer, W. A., Gandola, L., Donner, C. F., Ahlstedt, S., Larsson, L., and Holgate, S. T. The inflammatory marker serum eosinophil cationic protein (ECP) compared with PEF as a tool to decide inhaled corticosteroid dose in asthmatic patients, *Respir Med.* 96: 95-101., 2002.
250. van Rensen, E. L., Straathof, K. C., Veselic-Charvat, M. A., Zwinderman, A. H., Bel, E. H., and Sterk, P. J. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma, *Thorax.* 54: 403-8., 1999.
251. Tsujino, I., Nishimura, M., Kamachi, A., Makita, H., Munakata, M., Miyamoto, K., and Kawakami, Y. Exhaled nitric oxide--is it really a good marker of airway inflammation in bronchial asthma?, *Respiration.* 67: 645-51, 2000.
252. Kharitonov, S. A., Yates, D. H., and Barnes, P. J. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients, *Am J Respir Crit Care Med.* 153: 454-7., 1996.
253. Kharitonov, S. A., Yates, D. H., Chung, K. F., and Barnes, P. J. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients, *Eur Respir J.* 9: 196-201., 1996.
254. Barnes, P. J. Inhaled glucocorticoids for asthma, *N Engl J Med.* 332: 868-75., 1995.
255. Olivieri, D., Chetta, A., Del Donno, M., Bertorelli, G., Casalini, A., Pesci, A., Testi, R., and Foresi, A. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: a placebo-controlled study, *Am J Respir Crit Care Med.* 155: 1864-71., 1997.
256. Hoshino, M., Takahashi, M., Takai, Y., and Sim, J. Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of the balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 104: 356-63., 1999.
257. Jeffery, P. K., Godfrey, R. W., Adelroth, E., Nelson, F., Rogers, A., and Johansson, S. A. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study, *Am Rev Respir Dis.* 145: 890-9., 1992.
258. Djukanovic, R., Wilson, J. W., Britten, K. M., Wilson, S. J., Walls, A. F., Roche, W. R., Howarth, P. H., and Holgate, S. T. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma, *Am Rev Respir Dis.* 145: 669-74., 1992.
259. Haahtela, T., Jarvinen, M., Kava, T., Kiviranta, K., Koskinen, S., Lehtonen, K., Nikander, K., Persson, T., Reinikainen, K., Selroos, O., and et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma, *N Engl J Med.* 325: 388-92., 1991.
260. Sin, D. D. and Man, S. F. Low-dose inhaled corticosteroid therapy and risk of emergency department visits for asthma, *Arch Intern Med.* 162: 1591-5., 2002.
261. Barnes, P. J. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases, *Allergy.* 56: 928-36., 2001.
262. John, M., Lim, S., Seybold, J., Jose, P., Robichaud, A., O'Connor, B., Barnes, P. J., and Chung, K. F. Inhaled corticosteroids increase interleukin-10 but reduce macrophage inflammatory protein-1alpha, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interferon-gamma release from alveolar macrophages in asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* 157: 256-62., 1998.
263. Johnson, M. The anti-inflammatory profile of fluticasone propionate, *Allergy.* 50: 11-4., 1995.

264. Umland, S. P., Nahrebne, D. K., Razac, S., Beavis, A., Pennline, K. J., Egan, R. W., and Billah, M. M. The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL- 5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4+ T cells, *J Allergy Clin Immunol.* *100*: 511-9., 1997.
265. Wang, J. H., Devalia, J. L., Sapsford, R. J., and Davies, R. J. Effect of corticosteroids on release of RANTES and sICAM-1 from cultured human bronchial epithelial cells, induced by TNF-alpha, *Eur Respir J.* *10*: 834-40., 1997.
266. Paolieri, F., Battifora, M., Riccio, A. M., Ciprandi, G., Scordamaglia, A., Morelli, C., Bagnasco, M., and Canonica, G. W. Inhibition of adhesion molecules by budesonide on a human epithelial cell line (lung carcinoma), *Allergy.* *52*: 935-43., 1997.
267. Stellato, C., Atsuta, J., Bickel, C. A., and Schleimer, R. P. An in vitro comparison of commonly used topical glucocorticoid preparations, *J Allergy Clin Immunol.* *104*: 623-9., 1999.
268. Wallen, N., Kita, H., Weiler, D., and Gleich, G. J. Glucocorticoids inhibit cytokine-mediated eosinophil survival, *J Immunol.* *147*: 3490-5., 1991.
269. Hallsworth, M. P., Litchfield, T. M., and Lee, T. H. Glucocorticoids inhibit granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-1 and interleukin-5 enhanced in vitro survival of human eosinophils, *Immunology.* *75*: 382-5., 1992.
270. Roca-Ferrer, J., Mullol, J., Lopez, E., Xaubet, A., Pujols, L., Fernandez, J. C., and Picado, C. Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion, *Eur Respir J.* *10*: 1489-95., 1997.
271. Hagan, J. B., Kita, H., and Gleich, G. J. Inhibition of interleukin-5 mediated eosinophil viability by fluticasone 17-propionate: comparison with other glucocorticoids, *Clin Exp Allergy.* *28*: 999-1006., 1998.
272. Kuo, H. P., Yu, T. R., and Yu, C. T. Hypodense eosinophil number relates to clinical severity, airway hyperresponsiveness and response to inhaled corticosteroids in asthmatic subjects, *Eur Respir J.* *7*: 1452-9., 1994.
273. Moller, G. M., Overbeek, S. E., Van Helden-Meeuwssen, C. G., Van Haarst, J. M., Prens, E. P., Mulder, P. G., Postma, D. S., and Hoogsteden, H. C. Increased numbers of dendritic cells in the bronchial mucosa of atopic asthmatic patients: downregulation by inhaled corticosteroids, *Clin Exp Allergy.* *26*: 517-24., 1996.
274. Laitinen, L. A., Laitinen, A., and Haahtela, T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta 2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomised, double-blind, parallel-group controlled trial, *J Allergy Clin Immunol.* *90*: 32-42., 1992.
275. Djukanovic, R., Homeyard, S., Gratziou, C., Madden, J., Walls, A., Montefort, S., Peroni, D., Polosa, R., Holgate, S., and Howarth, P. The effect of treatment with oral corticosteroids on asthma symptoms and airway inflammation, *Am J Respir Crit Care Med.* *155*: 826-32., 1997.
276. Faul, J. L., Demers, E. A., Burke, C. M., and Poulter, L. W. Alterations in airway inflammation and lung function during corticosteroid therapy for atopic asthma, *Chest.* *121*: 1414-20., 2002.
277. Barnes, P. J. Current issues for establishing inhaled corticosteroids as the antiinflammatory agents of choice in asthma, *J Allergy Clin Immunol.* *101*: S427-33., 1998.
278. Meibohm, B. and Mollmann, M. e. a. The clinical pharmacology of fluticasone propionate, *Rev Contemp Pharmacother.* *9*: 535-549, 1998.
279. Harding, S. M. The human pharmacology of fluticasone propionate, *Respir Med.* *84 Suppl A*: 25-9., 1990.
280. Thorsson, L., Dahlstrom, K., Edsbacker, S., Kallen, A., Paulson, J., and Wiren, J. E. Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in healthy subjects, *Br J Clin Pharmacol.* *43*: 155-61., 1997.
281. Hogger, P. and Rohdewald, P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor, *Steroids.* *59*: 597-602., 1994.
282. Dahl, R., Lundback, B., Malo, J. L., Mazza, J. A., Nieminen, M. M., Saarelainen, P., and Barnacle, H. A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. International Study Group, *Chest.* *104*: 1352-8., 1993.
283. Leblanc, P., Mink, S., Keistinen, T., Saarelainen, P. A., Ringdal, N., and Payne, S. L. A comparison of fluticasone propionate 200 micrograms/day with beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day in adult asthma, *Allergy.* *49*: 380-5., 1994.

284. Lundback, B., Alexander, M., Day, J., Hebert, J., Holzer, R., Van Uffelen, R., Kesten, S., and Jones, A. L. Evaluation of fluticasone propionate (500 micrograms day<sup>-1</sup>) administered either as dry powder via a Diskhaler inhaler or pressurised inhaler and compared with beclomethasone dipropionate (1000 micrograms day<sup>-1</sup>) administered by pressurised inhaler, *Respir Med.* 87: 609-20., 1993.
285. Barnes, N. C., Hallett, C., and Harris, T. A. Clinical experience with fluticasone propionate in asthma: a meta- analysis of efficacy and systemic activity compared with budesonide and beclomethasone dipropionate at half the microgram dose or less, *Respir Med.* 92: 95-104., 1998.
286. Rapheal, G. D. and Baker, J. W. e. a. Low dose fluticasone propionate is more effective than higher doses of beclomethasone dipropionate in patient with mild to moderate asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 101: 6s, 1998.
287. Barnes, N. C., Marone, G., Di Maria, G. U., Visser, S., Utama, I., and Payne, S. L. A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily, with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. International Study Group, *Eur Respir J.* 6: 877-85., 1993.
288. Bootsma, G. P., Dekhuijzen, P. N., Festen, J., Mulder, P. G., and van Herwaarden, C. L. Comparison of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate on direct and indirect measurements of bronchial hyperresponsiveness in patients with stable asthma, *Thorax.* 50: 1044-50., 1995.
289. Fitzgerald, D., Van Asperen, P., Mellis, C., Honner, M., Smith, L., and Ambler, G. Fluticasone propionate 750 micrograms/day versus beclomethasone dipropionate 1500 micrograms/day: comparison of efficacy and adrenal function in paediatric asthma, *Thorax.* 53: 656-61., 1998.
290. Nong, B. R., Huang, Y. F., Hsieh, K. S., Huang, Y. Y., Huang, C. F., Chuang, S. L., and Liu, C. C. A comparison of clinical use of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate in paediatric asthma, *Kaohsiung J Med Sci.* 17: 302-11., 2001.
291. Ringdal, N., Swinburn, R., Backman, R., Plaschke, P., Sips, A. P., Kjaersgaard, P., Bratten, G., and Harris, T. A. J. A blinded comparison of fluticasone propionate with budesonide via powder devices in adult patients with moderate-to-severe asthma: a clinical evaluation, *Mad Inflamm.* 5: 382-398, 1996.
292. Basran, G. and Campbell, M. e. a. An open study comparing equal doses of budesonide via Turbuhaler and fluticasone propionate, *Eur J Clin Res.* 9: 185-197, 1997.
293. Harmanci, E., Ak, I., Ozdemir, N., Vardareli, E., Elbek, O., and Ucgun, I. The comparison of the effects of fluticasone propionate and budesonide on clinical indices and on bone mineral density in the asthmatic patients: a one year treatment study, *Allergol Immunopathol (Madr).* 27: 298-303., 1999.
294. Ferguson, A. C., Spier, S., Manjra, A., Versteegh, F. G., Mark, S., and Zhang, P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide, *J Pediatr.* 134: 422-7., 1999.
295. Nielsen, L. P. and Dahl, R. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma. A dose-range comparison between fluticasone propionate and budesonide, measuring their effect on bronchial hyperresponsiveness and adrenal cortex function, *Am J Respir Crit Care Med.* 162: 2053-7., 2000.
296. Bergmann, K. C. [Controlled clinical comparative evaluation of fluticasone powder inhalation versus flunisolide dose aerosol in patients with mild to moderate asthma], *Pneumologie.* 51: 27-32., 1997.
297. Sheikh, S., Goldsmith, L. J., Howell, L., and Eid, N. Comparison of the efficacy of inhaled fluticasone propionate, 880 microg/day, with flunisolide, 1500 microg/day, in moderate-to-severe persistent asthma, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 83: 300-4., 1999.
298. Condemni, J. J., Chervinsky, P., Goldstein, M. F., Ford, L. B., Berger, W. E., Ayars, G. H., Rogenes, P. R., Edwards, L., and Pepsin, P. J. Fluticasone propionate powder administered through Diskhaler versus triamcinolone acetonide aerosol administered through metered-dose inhaler in patients with persistent asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 100: 467-74., 1997.
299. Fabbri, L., Burge, P. S., Croonenborgh, L., Warlies, F., Weeke, B., Ciaccia, A., and Parker, C. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. International Study Group, *Thorax.* 48: 817-23., 1993.

300. Hoekx, J. C., Hedlin, G., Pedersen, W., Sorva, R., Hollingsworth, K., and Efthimiou, J. Fluticasone propionate compared with budesonide: a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 microg x day(-1), *Eur Respir J.* 9: 2263-72., 1996.
301. Heinig, J. H., Boulet, L. P., Croonenborghs, L., and Mollers, M. J. The effect of high-dose fluticasone propionate and budesonide on lung function and asthma exacerbations in patients with severe asthma, *Respir Med.* 93: 613-20., 1999.
302. Ayres, J. G., Bateman, E. D., Lundback, B., and Harris, T. A. High dose fluticasone propionate, 1 mg daily, versus fluticasone propionate, 2 mg daily, or budesonide, 1.6 mg daily, in patients with chronic severe asthma. International Study Group, *Eur Respir J.* 8: 579-86., 1995.
303. Boe, J., Bakke, P., Rodolen, T., Skovlund, E., and Gulsvik, A. High-dose inhaled steroids in asthmatics: moderate efficacy gain and suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Research Council of the Norwegian Thoracic Society, *Eur Respir J.* 7: 2179-84., 1994.
304. Berend, N. A six month comparison of the efficacy of high dose fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate and budesonide in adults with severe asthma, *Eur Respir J.* 7: 2179-2184, 1994.
305. Berend, N., Kellett, B., Kent, N., and Sly, P. D. Improved safety with equivalent asthma control in adults with chronic severe asthma on high-dose fluticasone propionate, *Respirology.* 6: 237-46., 2001.
306. Stoloff, S. W., Srebro, S. H., Edwards, L. D., Johnson, M. C., and Rickard, K. A. Improved asthma control after changing from low-to-medium doses of other inhaled corticosteroids to low-dose fluticasone propionate, *MedGenMed.* 3: 2., 2001.
307. McMurtry, S. A. and Nimmagadda, S. R. High dose inhaled fluticasone propionate improves FEV1 and results in reduction of oral glucocorticoid dose in glucocorticoid-dependent children with severe asthma, *Allergy Asthma Proc.* 22: 373-6., 2001.
308. Adams, N., Bestall, J. M., and Jones, P. W. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma, *Cochrane Database Syst Rev.* 1:, 2002.
309. Noonan, M., Chervinsky, P., Busse, W. W., Weisberg, S. C., Pinna, J., de Boisblanc, B. P., Boltansky, H., Pearlman, D., Repsher, L., and Kellerman, D. Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life, *Am J Respir Crit Care Med.* 152: 1467-73., 1995.
310. Noonan, M., Berger, W., and Chervinsky, P. e. a. Fluticasone propionate via Diskus is effective in reducing oral prednisolone requirements in severe asthmatic patients, *Am J Respir Crit Care Med.* 155: A349, 1997.
311. Jaffuel, D., Demoly, P., Gougat, C., Balaguer, P., Mautino, G., Godard, P., Bousquet, J., and Mathieu, M. Transcriptional potencies of inhaled glucocorticoids, *Am J Respir Crit Care Med.* 162: 57-63., 2000.
312. Ek, A., Larsson, K., Siljerud, S., and Palmberg, L. Fluticasone and budesonide inhibit cytokine release in human lung epithelial cells and alveolar macrophages, *Allergy.* 54: 691-9., 1999.
313. Lipworth, B. J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis, *Arch Intern Med.* 159: 941-55., 1999.
314. Mak, V. H., Melchor, R., and Spiro, S. G. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids, *Eur Respir J.* 5: 1068-74., 1992.
315. Pauwels, R. A., Lofdahl, C. G., Laitinen, L. A., Schouten, J. P., Postma, D. S., Pride, N. B., and Ohlsson, S. V. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *N Engl J Med.* 340: 1948-53., 1999.
316. Brown, P. H., Greening, A. P., and Crompton, G. K. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function, *Thorax.* 48: 233-8., 1993.
317. Pauwels, R. A., Yernault, J. C., Demedts, M. G., and Geusens, P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group, *Am J Respir Crit Care Med.* 157: 827-32., 1998.
318. Passalacqua, G., Albano, M., Canonica, G. W., Bachert, C., Van Cauwenberge, P., Davies, R. J., Durham, S. R., Kontou-Fili, K., Horak, F., and Malling, H.-J. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects, *Allergy.* 55: 16-33, 2000.

319. Selroos, O. and Halme, M. Effect of a volumatic spacer and mouth rinsing on systemic absorption of inhaled corticosteroids from a metered dose inhaler and dry powder inhaler, *Thorax*. *46*: 891-4., 1991.
320. Williamson, I. J., Matusiewicz, S. P., Brown, P. H., Greening, A. P., and Crompton, G. K. Frequency of voice problems and cough in patients using pressurised aerosol inhaled steroid preparations, *Eur Respir J*. *8*: 590-2., 1995.
321. Bousquet, J., Ben-Joseph, R., Messonnier, M., Alemao, E., and Gould, A. L. A meta-analysis of the dose-response relationship of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with mild to moderate persistent asthma, *Clin Ther*. *24*: 1-20., 2002.
322. Meijer, R. J., Kerstjens, H. A., Arends, L. R., Kauffman, H. F., Koeter, G. H., and Postma, D. S. Effects of inhaled fluticasone and oral prednisolone on clinical and inflammatory parameters in patients with asthma, *Thorax*. *54*: 894-9., 1999.
323. van der Molen, T., Meyboom-de Jong, B., Mulder, H. H., and Postma, D. S. Starting with a higher dose of inhaled corticosteroids in primary care asthma treatment, *Am J Respir Crit Care Med*. *158*: 121-5., 1998.
324. Reddel, H. K., Jenkins, C. R., Marks, G. B., Ware, S. I., Xuan, W., Salome, C. M., Badcock, C. A., and Woolcock, A. J. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide, *Eur Respir J*. *16*: 226-35., 2000.
325. Adachi, M., Kohno, Y., and Minoguchi, K. Step-down and step-up therapy in moderate persistent asthma, *Int Arch Allergy Immunol*. *124*: 414-6., 2001.
326. The British Thoracic Society, the National Asthma Campaign, the Royal College of Physicians of London, in association with General Practitioner in Asthma Group, the British Association of Accident and Emergency Medicine, the British Paediatric Respiratory Society, the Royal College of Paediatric and Child Health. The British Guidelines on Asthma Management. 1995 Review and Position Statement, *Thorax*. *52*: 1s-21s, 1997.
327. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 2: Guidelines form the Diagnosis and Management of Asthma. Publication No. 97-4051. Bethesda MD. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, , 1997.
328. Haahtela, T., Jarvinen, M., Kava, T., Kiviranta, K., Koskinen, S., Lehtonen, K., Nikander, K., Persson, T., Selroos, O., Sovijarvi, A., and et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma, *N Engl J Med*. *331*: 700-5., 1994.
329. Selroos, O., Pietinalho, A., Lofroos, A. B., and Riska, H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma, *Chest*. *108*: 1228-34., 1995.
330. Page, C. and Costello, J. Controversies in respiratory medicine: regular inhaled beta-agonists--clear clinical benefit or a hazard to health? (2). Why beta-agonists should not be used regularly, *Respir Med*. *86*: 477-9., 1992.
331. Taylor, D. R., Sears, M. R., Herbison, G. P., Flannery, E. M., Print, C. G., Lake, D. C., Yates, D. M., Lucas, M. K., and Li, Q. Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function, *Thorax*. *48*: 134-8., 1993.
332. Blais, L., Suissa, S., Boivin, J. F., and Ernst, P. First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma, *Thorax*. *53*: 1025-9., 1998.
333. Juniper, E. F., Kline, P. A., Vanzieleghe, M. A., and Hargreave, F. E. Reduction of budesonide after a year of increased use: a randomised controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained, *J Allergy Clin Immunol*. *87*: 483-9., 1991.
334. Boulet, L. P., Jobin, C., Milot, J., and Turcotte, H. Five-year changes in airflow obstruction and airway responsiveness in mild to moderate asthma, *Clin Invest Med*. *17*: 432-42., 1994.
335. Vathenen, A. S., Knox, A. J., Wisniewski, A., and Tattersfield, A. E. Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma, *Am Rev Respir Dis*. *143*: 1317-21., 1991.
336. Jenkins, C. R. and Woolcock, A. J. Effect of prednisone and beclomethasone dipropionate on airway responsiveness in asthma: a comparative study, *Thorax*. *43*: 378-84., 1988.
337. Kraan, J., Koeter, G. H., van der Mark, T. W., Boorsma, M., Kukler, J., Sluiter, H. J., and De Vries, K. Dosage and time effects of inhaled budesonide on bronchial hyperreactivity, *Am Rev Respir Dis*. *137*: 44-8., 1988.

338. Dahl, R., Larsen, B. B., and Venge, P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms, *Respir Med.* *96*: 432-8., 2002.
339. Waalkens, H. J., Van Essen-Zandvliet, E. E., Hughes, M. D., Gerritsen, J., Duiverman, E. J., Knol, K., and Kerrebijn, K. F. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group, *Am Rev Respir Dis.* *148*: 1252-7., 1993.
340. Bahceciler, N. N., Barlan, I. B., Nuhoglu, Y., and Basaran, M. M. Which factors predict success after discontinuation of inhaled budesonide therapy in children with asthma?, *J Asthma.* *39*: 37-46., 2002.
341. Tsukino, M., Ikeda, A., and Nishimura, K. [Effects of reducing or stopping inhaled beclomethasone dipropionate on airway hyperresponsiveness in stable chronic asthma], *Nippon Rinsho.* *54*: 2982-6., 1996.
342. Marabini, A., Cardinalini, G., Severini, C., Ripandelli, A., and Siracusa, A. Is normal bronchial responsiveness in asthmatics a reliable index for withdrawing inhaled corticosteroid treatment?, *Chest.* *113*: 964-7., 1998.
343. Jatakanon, A., Lim, S., and Barnes, P. J. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control, *Am J Respir Crit Care Med.* *161*: 64-72., 2000.
344. Giannini, D., Di Franco, A., Cianchetti, S., Bacci, E., Dente, F. L., Vagaggini, B., and Paggiaro, P. L. Analysis of induced sputum before and after withdrawal of treatment with inhaled corticosteroids in asthmatic patients, *Clin Exp Allergy.* *30*: 1777-84., 2000.
345. Baba, K., Hattori, T., Koishikawa, I., Yoshida, K., Kobayashi, T., and Takagi, K. Serum eosinophil cationic protein for predicting the prognosis of a step-down in inhaled corticosteroid therapy in adult chronic asthmatics, *J Asthma.* *37*: 399-408., 2000.
346. Bahceciler, N. N., Basdemir, D., Nursoy, A. M., Nuhoglu, Y., Barlan, I. B., and Basaran, M. M. Is serum ECP level helpful in determining discontinuation of inhaled corticosteroid therapy in asthmatic children?, *Allergol Immunopathol (Madr).* *28*: 278-82., 2000.
347. Leuppi, J. D., Salome, C. M., Jenkins, C. R., Anderson, S. D., Xuan, W., Marks, G. B., Koskela, H., Brannan, J. D., Freed, R., Andersson, M., Chan, H. K., and Woolcock, A. J. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids, *Am J Respir Crit Care Med.* *163*: 406-12., 2001.
348. Hui, K. P. and Barnes, N. C. Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist, *Lancet.* *337*: 1062-3., 1991.
349. Lipworth, B. J. Leukotriene-receptor antagonists, *Lancet.* *353*: 57-62., 1999.
350. Drazen, J. M., Israel, E., and O'Byrne, P. M. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway, *N Engl J Med.* *340*: 197-206., 1999.
351. Calhoun, W. J., Lavins, B. J., Minkwitz, M. C., Evans, R., Gleich, G. J., and Cohn, J. Effect of zafirlukast (Accolate) on cellular mediators of inflammation: bronchoalveolar lavage fluid findings after segmental antigen challenge, *Am J Respir Crit Care Med.* *157*: 1381-9., 1998.
352. Pizzichini, E., Leff, J. A., Reiss, T. F., Hendeles, L., Boulet, L. P., Wei, L. X., Efthimiadis, A. E., Zhang, J., and Hargreave, F. E. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomised, controlled trial, *Eur Respir J.* *14*: 12-8., 1999.
353. Katial, R. K., Stelzle, R. C., Bonner, M. W., Marino, M., Cantilena, L. R., and Smith, L. J. A drug interaction between zafirlukast and theophylline, *Arch Intern Med.* *158*: 1713-5., 1998.
354. Dekhuijzen, P. N. and Koopmans, P. P. Pharmacokinetic profile of zafirlukast, *Clin Pharmacokinet.* *41*: 105-14, 2002.
355. Wechsler, M. E., Pauwels, R., and Drazen, J. M. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal?, *Drug Saf.* *21*: 241-51., 1999.
356. Wechsler, M. E., Finn, D., Gunawardena, D., Westlake, R., Barker, A., Haranath, S. P., Pauwels, R. A., Kips, J. C., and Drazen, J. M. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma, *Chest.* *117*: 708-13., 2000.
357. Bleecker, E. R., Welch, M. J., Weinstein, S. F., Kalberg, C., Johnson, M., Edwards, L., and Rickard, K. A. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma, *J Allergy Clin Immunol.* *105*: 1123-9., 2000.
358. Meltzer, E. O., Lockey, R. F., Friedman, B. F., Kalberg, C., Goode-Sellers, S., Srebro, S., Edwards, L., and Rickard, K. Efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate compared

- with montelukast for maintenance treatment of persistent asthma, *Mayo Clin Proc.* 77: 437-45., 2002.
359. Dompeling, E., van Schayck, C. P., van Grunsven, P. M., van Herwaarden, C. L., Akkermans, R., Molema, J., Folgering, H., and van Weel, C. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4-year prospective study, *Ann Intern Med.* 118: 770-8., 1993.
  360. Wenzel, S. E. Should antileukotriene therapies be used instead of inhaled corticosteroids in asthma? No, *Am J Respir Crit Care Med.* 158: 1699-701., 1998.
  361. Leff, J. A., Busse, W. W., Pearlman, D., Bronsky, E. A., Kemp, J., Hendeles, L., Dockhorn, R., Kundu, S., Zhang, J., Seidenberg, B. C., and Reiss, T. F. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction, *N Engl J Med.* 339: 147-52., 1998.
  362. Laitinen, A., Altraja, A., Kampe, M., Linden, M., Virtanen, I., and Laitinen, L. A. Tenascin is increased in airway basement membrane of asthmatics and decreased by an inhaled steroid, *Am J Respir Crit Care Med.* 156: 951-8., 1997.
  363. Vassallo, R. and Lipsky, J. J. Theophylline: recent advances in the understanding of its mode of action and uses in clinical practice, *Mayo Clin Proc.* 73: 346-54., 1998.
  364. Kidney, J., Dominguez, M., Taylor, P. M., Rose, M., Chung, K. F., and Barnes, P. J. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy, *Am J Respir Crit Care Med.* 151: 1907-14., 1995.
  365. Sullivan, P., Bekir, S., Jaffar, Z., Page, C., Jeffery, P., and Costello, J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma, *Lancet.* 343: 1006-8., 1994.
  366. Barnes, P. J. and Pauwels, R. A. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal?, *Eur Respir J.* 7: 579-91., 1994.
  367. Aizawa, H., Iwanaga, T., Inoue, H., Takata, S., Matsumoto, K., Takahashi, N., Yoshida, M., and Hara, N. Once-daily theophylline reduces serum eosinophil cationic protein and eosinophil levels in induced sputum of asthmatics, *Int Arch Allergy Immunol.* 121: 123-8., 2000.
  368. Adachi, M., Minoguchi, K., Mita, S., Kokubu, F., Suzuki, H., Sano, Y., Akiyama, K., and Yasuhara, H. [Effect of slow-release theophylline on airway inflammation in bronchial asthma], *Arerugi.* 47: 734-43., 1998.
  369. Tohda, Y., Muraki, M., Iwanaga, T., Kubo, H., Fukuoka, M., and Nakajima, S. The effect of theophylline on blood and sputum eosinophils and ECP in patients with bronchial asthma, *Int J Immunopharmacol.* 20: 173-81., 1998.
  370. Page, C. P., Cotter, T., Kilfeather, S., Sullivan, P., Spina, D., and Costello, J. F. Effect of chronic theophylline treatment on the metacholine dose-response curve in allergic asthmatic subjects, *Eur Respir J.* 12: 24-9., 1998.
  371. Morali, T., Yilmaz, A., Erkan, F., Akkaya, E., Ece, F., and Baran, R. Efficacy of inhaled budesonide and oral theophylline in asthmatic subjects, *J Asthma.* 38: 673-9., 2001.
  372. Horiguchi, T., Tachikawa, S., Kasahara, J., Doi, M., Shiga, M., Miyazaki, J., Sasaki, Y., Hirose, M., and Imazu, M. Suppression of airway inflammation by theophylline in adult bronchial asthma, *Respiration.* 66: 124-7, 1999.
  373. Lim, S., Tomita, K., Carramori, G., Jatakanon, A., Oliver, B., Keller, A., Adcock, I., Chung, K. F., and Barnes, P. J. Low-dose theophylline reduces eosinophilic inflammation but not exhaled nitric oxide in mild asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* 164: 273-6., 2001.
  374. Dempsey, O. J., Fowler, S. J., Wilson, A., Kennedy, G., and Lipworth, B. J. Effects of adding either a leukotriene receptor antagonist or low-dose theophylline to a low or medium dose of inhaled corticosteroid in patients with persistent asthma, *Chest.* 122: 151-9., 2002.
  375. Lagente, V., Pruniaux, M. P., Junien, J. L., and Moodley, I. Modulation of cytokine-induced eosinophil infiltration by phosphodiesterase inhibitors, *Am J Respir Crit Care Med.* 151: 1720-4., 1995.
  376. Weinberger, M. and Hendeles, L. Theophylline in asthma, *N Engl J Med.* 334: 1380-8., 1996.
  377. Fireman, P. Combination of inhaled corticosteroids plus other medications in the management of moderate to severe persistent asthma, *Allergy Asthma Proc.* 21: 315-22., 2000.
  378. Brenner, M., Berkowitz, R., Marshall, N., and Strunk, R. C. Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics, *Clin Allergy.* 18: 143-50., 1988.

379. Nassif, E. G., Weinberger, M., Thompson, R., and Huntley, W. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma, *N Engl J Med.* 304: 71-5., 1981.
380. Kraan, J., Jonkman, J. H., Koeter, G. H., Gips, C. H., de Jong, P. E., van der Mark, T. W., Ekman, I., and de Zeeuw, R. A. The pharmacokinetics of theophylline and enprofylline in patients with liver cirrhosis and in patients with chronic renal disease, *Eur J Clin Pharmacol.* 35: 357-62, 1988.
381. Derom, E. Y. and Pauwels, R. A. Time course of bronchodilating effect of inhaled formoterol, a potent and long acting sympathomimetic, *Thorax.* 47: 30-3., 1992.
382. Roberts, J. A., Bradding, P., Britten, K. M., Walls, A. F., Wilson, S., Gratziau, C., Holgate, S. T., and Howarth, P. H. The long-acting beta2-agonist salmeterol xinafoate: effects on airway inflammation in asthma, *Eur Respir J.* 14: 275-82., 1999.
383. Gardiner, P. V., Ward, C., Booth, H., Allison, A., Hendrick, D. J., and Walters, E. H. Effect of eight weeks of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics, *Am J Respir Crit Care Med.* 150: 1006-11., 1994.
384. Pearlman, D. S., Chervinsky, P., LaForce, C., Seltzer, J. M., Southern, D. L., Kemp, J. P., Dockhorn, R. J., Grossman, J., Liddle, R. F., Yancey, S. W., and et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma, *N Engl J Med.* 327: 1420-5., 1992.
385. D'Alonzo, G. E., Nathan, R. A., Henochowicz, S., Morris, R. J., Ratner, P., and Rennard, S. I. Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma, *Jama.* 271: 1412-6., 1994.
386. Fitzpatrick, M. F., Mackay, T., Driver, H., and Douglas, N. J. Salmeterol in nocturnal asthma: a double blind, placebo controlled trial of a long acting inhaled beta 2 agonist, *Bmj.* 301: 1365-8., 1990.
387. Juniper, E. F., Johnston, P. R., Borkhoff, C. M., Guyatt, G. H., Boulet, L. P., and Haukioja, A. Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol, *Am J Respir Crit Care Med.* 151: 66-70., 1995.
388. van Noord, J. A., Smeets, J. J., Raaijmakers, J. A., Bommer, A. M., and Maesen, F. P. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action, *Eur Respir J.* 9: 1684-8., 1996.
389. Palmqvist, M., Persson, G., Lazer, L., Rosenborg, J., Larsson, P., and Lotvall, J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency, *Eur Respir J.* 10: 2484-9., 1997.
390. Lemanske, R. F., Jr., Sorkness, C. A., Mauger, E. A., Lazarus, S. C., Boushey, H. A., Fahy, J. V., Drazen, J. M., Chinchilli, V. M., Craig, T., Fish, J. E., Ford, J. G., Israel, E., Kraft, M., Martin, R. J., Nachman, S. A., Peters, S. P., Spahn, J. D., and Szeffler, S. J. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomised controlled trial, *Jama.* 285: 2594-603., 2001.
391. Lazarus, S. C., Boushey, H. A., Fahy, J. V., Chinchilli, V. M., Lemanske, R. F., Jr., Sorkness, C. A., Kraft, M., Fish, J. E., Peters, S. P., Craig, T., Drazen, J. M., Ford, J. G., Israel, E., Martin, R. J., Mauger, E. A., Nachman, S. A., Spahn, J. D., and Szeffler, S. J. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomised controlled trial, *Jama.* 285: 2583-93., 2001.
392. Newnham, D. M., McDevitt, D. G., and Lipworth, B. J. Bronchodilator subsensitivity after chronic dosing with eformoterol in patients with asthma, *Am J Med.* 97: 29-37., 1994.
393. Ramage, L., Lipworth, B. J., Ingram, C. G., Cree, I. A., and Dhillon, D. P. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol, *Respir Med.* 88: 363-8., 1994.
394. Grove, A. and Lipworth, B. J. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients, *Lancet.* 346: 201-6., 1995.
395. Cheung, D., Timmers, M. C., Zwinderman, A. H., Bel, E. H., Dijkman, J. H., and Sterk, P. J. Long-term effects of a long-acting beta 2-adrenoreceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma, *N Engl J Med.* 327: 1198-203., 1992.
396. Bhagat, R., Kalra, S., Swystun, V. A., and Cockcroft, D. W. Rapid onset of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol, *Chest.* 108: 1235-9., 1995.
397. Aziz, I., Tan, K. S., Hall, I. P., Devlin, M. M., and Lipworth, B. J. Subsensitivity to bronchoprotection against adenosine monophosphate challenge following regular once-daily formoterol, *Eur Respir J.* 12: 580-4., 1998.

398. Boulet, L. P., Cartier, A., Milot, J., Cote, J., Malo, J. L., and Laviolette, M. Tolerance to the protective effects of salmeterol on metacholine- induced bronchoconstriction: influence of inhaled corticosteroids, *Eur Respir J.* *11*: 1091-7., 1998.
399. Drotar, D. E., Davis, E. E., and Cockcroft, D. W. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol 12 hours after starting twice daily treatment, *Ann Allergy Asthma Immunol.* *80*: 31-4., 1998.
400. van der Woude, H. J., Winter, T. H., and Aalbers, R. Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving metacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting beta2 agonists, *Thorax.* *56*: 529-35., 2001.
401. Jones, S. L., Cowan, J. O., Flannery, E. M., Hancox, R. J., Herbison, G. P., and Taylor, D. R. Reversing acute bronchoconstriction in asthma: the effect of bronchodilator tolerance after treatment with formoterol, *Eur Respir J.* *17*: 368-73., 2001.
402. Wilding, P., Clark, M., Thompson Coon, J., Lewis, S., Rushton, L., Bennett, J., Osborne, J., Cooper, S., and Tattersfield, A. E. Effect of long-term treatment with salmeterol on asthma control: a double blind, randomised crossover study, *Bmj.* *314*: 1441-6., 1997.
403. FitzGerald, J. M., Chapman, K. R., Della Cioppa, G., Stubbing, D., Fairbairn, M. S., Till, M. D., and Brambilla, R. Sustained bronchoprotection, bronchodilatation, and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. The Canadian FO/OD1 Study Group, *J Allergy Clin Immunol.* *103*: 427-35., 1999.
404. Garcia, R., Guerra, P., Feo, F., Galindo, P. A., Gomez, E., Borja, J., and Fernandez-Pacheco, R. Tachyphylaxis following regular use of formoterol in exercise-induced bronchospasm, *J Investig Allergol Clin Immunol.* *11*: 176-82, 2001.
405. Giannini, D., Bacci, E., Dente, F. L., Di Franco, A., Vagaggini, B., Testi, R., and Paggiaro, P. Inhaled beclomethasone dipropionate reverts tolerance to the protective effect of salmeterol on allergen challenge, *Chest.* *115*: 629-34., 1999.
406. McIvor, R. A., Pizzichini, E., Turner, M. O., Hussack, P., Hargreave, F. E., and Sears, M. R. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* *158*: 924-30., 1998.
407. van Schayck, C. P., Bijl-Hofland, I. D., Cloosterman, S. G., Folgering, H. T., van der Elshout, F. J., and Van Weel, C. Potential masking effect on dyspnoe perception by short- and long- acting beta2-agonists in asthma, *Eur Respir J.* *19*: 240-5., 2002.
408. Pauwels, R. A., Lofdahl, C. G., Postma, D. S., Tattersfield, A. E., O'Byrne, P., Barnes, P. J., and Ullman, A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group, *N Engl J Med.* *337*: 1405-11., 1997.
409. Tattersfield, A. E., Postma, D. S., Barnes, P. J., Svensson, K., Bauer, C. A., O'Byrne, P. M., Lofdahl, C. G., Pauwels, R. A., and Ullman, A. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group, *Am J Respir Crit Care Med.* *160*: 594-9., 1999.
410. Kang, B., Townley, R. G., Lee, C. K., and Miller Kolotkin, B. Bronchial reactivity to histamine before and after sodium cromoglycate in bronchial asthma, *Br Med J.* *1*: 867-70., 1976.
411. Holgate, S. T. Reflections on the mechanism(s) of action of sodium cromoglycate (Intal) and the role of mast cells in asthma, *Respir Med.* *83 Suppl A*: 25-31., 1989.
412. Price, J. F. and Weller, P. H. Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglycate for the treatment of childhood asthma (an open parallel group study), *Respir Med.* *89*: 363-8., 1995.
413. Dahl, R. and Henriksen, J. M. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by nebulised sodium cromoglycate in patients with bronchial asthma, *Scand J Respir Dis.* *60*: 51-5., 1979.
414. Comis, A., Valletta, E. A., Sette, L., Andreoli, A., and Boner, A. L. Comparison of nedocromil sodium and sodium cromoglycate administered by pressurised aerosol, with and without a spacer device in exercise- induced asthma in children, *Eur Respir J.* *6*: 523-6., 1993.
415. Oda, N., Yamashita, N., Minoguchi, K., Takeno, M., Kaneko, S., Sakane, T., and Adachi, M. Long-term analysis of allergen-specific T cell clones from patients with asthma treated with allergen rush immunotherapy, *Cell Immunol.* *190*: 43-50., 1998.
416. Varney, V. A., Hamid, Q. A., Gaga, M., Ying, S., Jacobson, M., Frew, A. J., Kay, A. B., and Durham, S. R. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine

- mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses, *J Clin Invest.* 92: 644-51., 1993.
417. Hamid, Q. A., Schotman, E., Jacobson, M. R., Walker, S. M., and Durham, S. R. Increases in IL-12 messenger RNA+ cells accompany inhibition of allergen-induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy, *J Allergy Clin Immunol.* 99: 254-60., 1997.
418. Akdis, C. A., Blesken, T., Akdis, M., Wuthrich, B., and Blaser, K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy, *J Clin Invest.* 102: 98-106., 1998.
419. Nakagawa, T., Takaishi, T., Sakamoto, Y., Ito, K., Miyamoto, T., and Skvaril, F. IgG4 antibodies in patients with house-dust-mite-sensitive bronchial asthma: relationship with antigen-specific immunotherapy, *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 71: 122-5, 1983.
420. Bousquet, J., Hejjaoui, A., and Michel, F. B. Specific immunotherapy in asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 86: 292-305., 1990.
421. Abramson, M. J., Puy, R. M., and Weiner, J. M. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomised controlled trials, *Am J Respir Crit Care Med.* 151: 969-74., 1995.
422. Abramson, M., Puy, R., and Weiner, J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review, *Allergy.* 54: 1022-41., 1999.
423. Finegold, I. Analysing meta-analyses of specific immunotherapy in the treatment of asthma, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 87: 33-7., 2001.
424. Gruber, W., Eber, E., Mileder, P., Modl, M., Weinhandl, E., and Zach, M. S. Effect of specific immunotherapy with house dust mite extract on the bronchial responsiveness of paediatric asthma patients, *Clin Exp Allergy.* 29: 176-81., 1999.
425. Pichler, C. E., Helbling, A., and Pichler, W. J. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of non-specific bronchial hyperreactivity, *Allergy.* 56: 301-6., 2001.
426. Bousquet, J., Demoly, P., and Michel, F. B. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 87: 38-42., 2001.
427. Godfrey, S. and Bar-Yishay, E. Exercise-induced asthma revisited, *Respir Med.* 87: 331-344, 1993.
428. Sears, M. R., Taylor, D. R., Print, C. G., Lake, D. C., Li, Q. Q., Flannery, E. M., Yates, D. M., Lucas, M. K., and Herbison, G. P. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma, *Lancet.* 336: 1391-6., 1990.
429. Tormey, V. J., Faul, J., Leonard, C., Lennon, A., and Burke, C. M. A comparison of regular with intermittent bronchodilators in asthma patients on inhaled steroids, *Ir J Med Sci.* 166: 249-252, 1997.
430. Tattersfield, A. E., Lofdahl, C. G., Postma, D. S., Eivindson, A., Schreurs, A. G., Rasiadakis, A., and Ekstrom, T. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial, *Lancet.* 357: 257-61., 2001.
431. O'Driscoll, B. R., Taylor, R. J., Horsley, M. G., Chambers, D. K., and Bernstein, A. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction, *Lancet.* 1: 1418-20., 1989.
432. Rodrigo, G., Rodrigo, C., and Burschtin, O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma, *Am J Med.* 107: 363-70., 1999.
433. Babu, K. S., Arshad, S. H., and Holgate, S. T. Anti-IgE treatment: an update, *Allergy.* 56: 1121-8., 2001.
434. Presta, L., Shields, R., O'Connell, L., Lahr, S., Porter, J., Gorman, C., and Jardieu, P. The binding site on human immunoglobulin E for its high affinity receptor, *J Biol Chem.* 269: 26368-73., 1994.
435. Soler, M., Matz, J., Townley, R., Buhl, R., O'Brien, J., Fox, H., Thirlwell, J., Gupta, N., and Della Cioppa, G. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics, *Eur Respir J.* 18: 254-61., 2001.
436. Busse, W. W. and Corren, J. e. a. RhuMab-E25, a novel therapy for the treatment of allergic asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 105: 5s, 2000.
437. Milgrom, H., Nayak, A., and Berger, W. e. a. The efficacy and safety of rhuMab-E25 in children with allergic asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 105: 4s, 2000.
438. Haneda, H. and Koizumi, M. [Effect of FP inhalation and airway inflammation assessed by ECP in asthma], *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 39: 394-8., 2001.

439. Spahn, J. D., Landwehr, L. P., Nimmagadda, S., Surs, W., Leung, D. Y., and Szeffler, S. J. Effects of glucocorticoids on lymphocyte activation in patients with steroid-sensitive and steroid-resistant asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 98: 1073-9., 1996.
440. Strickland, I. and Kisich, K. e. a. High constitutive glucocorticoid receptor in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids, *J Exp Med.* 193: 585-594, 2001.
441. Flood-Page, P. and Barnes, N. C. What are the alternatives to increasing inhaled corticosteroids for the long term control of asthma?, *BioDrugs.* 15: 185-98, 2001.
442. Clark, D. J. and Lipworth, B. J. Dose-response of inhaled drugs in asthma. An update, *Clin Pharmacokinet.* 32: 58-74., 1997.
443. Toogood, J. H., Baskerville, J., Jennings, B., Lefcoe, N. M., and Johansson, S. A. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 84: 688-700., 1989.
444. Mash, B., Bheekie, A., and Jones, P. W. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma, .
445. Mak, J. C., Nishikawa, M., and Barnes, P. J. Glucocorticosteroids increase beta 2-adrenergic receptor transcription in human lung, *Am J Physiol.* 268: L41-6., 1995.
446. Baraniuk, J. N., Ali, M., Brody, D., Maniscalco, J., Gaumont, E., Fitzgerald, T., Wong, G., Yuta, A., Mak, J. C., Barnes, P. J., Bascom, R., and Troost, T. Glucocorticoids induce beta2-adrenergic receptor function in human nasal mucosa, *Am J Respir Crit Care Med.* 155: 704-10., 1997.
447. Chung, K. F. The complementary role of glucocorticosteroids and long-acting beta- adrenergic agonists, *Allergy.* 53: 7-13., 1998.
448. Eickelberg, O., Roth, M., Lorx, R., Bruce, V., Rudiger, J., Johnson, M., and Block, L. H. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2- adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells, *J Biol Chem.* 274: 1005-10., 1999.
449. Li, X., Ward, C., Thien, F., Bish, R., Bamford, T., Bao, X., Bailey, M., Wilson, J. W., and Haydn Walters, E. An antiinflammatory effect of salmeterol, a long-acting beta(2) agonist, assessed in airway biopsies and bronchoalveolar lavage in asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* 160: 1493-9., 1999.
450. Sue-Chu, M., Wallin, A., and Wilson, S. e. a. Bronchial biopsy study in asthmatics treated with low and high dose FP compared to low dose FP combined with salmeterol, *Eur Respir J.* 14:, 1999.
451. Anenden, V., Egemba, G., and Kessel, B. e. a. Salmeterol facilitation of fluticasone-induced apoptosis in eosinophils of asthmatics pre- and post- antigen challenge, *Eur Resp J.* 12: 157s, 1998.
452. O'Byrne, P. M., Barnes, P. J., Rodriguez-Roisin, R., Runnerstrom, E., Sandstrom, T., Svensson, K., and Tattersfield, A. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomised trial, *Am J Respir Crit Care Med.* 164: 1392-7., 2001.
453. Aziz, I., Wilson, A. M., and Lipworth, B. J. Effects of once-daily formoterol and budesonide given alone or in combination on surrogate inflammatory markers in asthmatic adults, *Chest.* 118: 1049-58., 2000.
454. Shrewsbury, S., Pyke, S., and Britton, M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA), *Bmj.* 320: 1368-73., 2000.
455. Kesten, S., Chapman, K. R., Broder, I., Cartier, A., Hyland, R. H., Knight, A., Malo, J. L., Mazza, J. A., Moote, D. W., Small, P., and et al. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma, *Am Rev Respir Dis.* 144: 622-5., 1991.
456. Wenzel, S. E., Lumry, W., Manning, M., Kalberg, C., Cox, F., Emmett, A., and Rickard, K. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 80: 463-70., 1998.
457. Nelson, H. S., Busse, W. W., Kerwin, E., Church, N., Emmett, A., Rickard, K., and Knobil, K. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast, *J Allergy Clin Immunol.* 106: 1088-95., 2000.
458. Davies, B., Brooks, G., and Devoy, M. The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta- analysis of nine controlled studies, *Respir Med.* 92: 256-63., 1998.

459. Busse, W., Nelson, H., Wolfe, J., Kalberg, C., Yancey, S. W., and Rickard, K. A. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 103: 1075-80., 1999.
460. Wilson, A. J., Gibson, P. G., and Coughlan, J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma, *Cochrane Database Syst Rev.* 2:, 2000.
461. Greening, A. P., Ind, P. W., Northfield, M., and Shaw, G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group, *Lancet.* 344: 219-24., 1994.
462. Woolcock, A., Lundback, B., Ringdal, N., and Jacques, L. A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids, *Am J Respir Crit Care Med.* 153: 1481-8., 1996.
463. Bouros, D., Bachlitzanakis, N., Kottakis, J., Pfister, P., Polychronopoulos, V., Papadakis, E., Constantopoulos, S., Froudarakis, M., Sichletidis, L., and Siafakas, N. Formoterol and beclomethasone versus higher dose beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma, *Eur Respir J.* 14: 627-32., 1999.
464. Kips, J. C., O'Connor, B. J., Inman, M. D., Svensson, K., Pauwels, R. A., and O'Byrne, P. M. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* 161: 996-1001., 2000.
465. Centanni, S., Santus, P., Casanova, F., Di Marco, F., Brazzola, G., and Canonica, G. W. Evaluation of the effects of zafirlukast 40 mg b.i.d. in addition to pre-existing therapy of high-dose inhaled steroids on symptomatic patients with reversible respiratory obstruction: preliminary data, *Drugs Exp Clin Res.* 26: 133-8, 2000.
466. Christian Virchow, J., Prasse, A., Naya, I., Summerton, L., and Harris, A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids, *Am J Respir Crit Care Med.* 162: 578-85., 2000.
467. Dworski, R., Fitzgerald, G. A., Oates, J. A., and Sheller, J. R. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* 149: 953-9., 1994.
468. Laviolette, M., Malmstrom, K., Lu, S., Chervinsky, P., Pujet, J. C., Peszek, I., Zhang, J., and Reiss, T. F. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group, *Am J Respir Crit Care Med.* 160: 1862-8., 1999.
469. Donohue, J. F. and Ohar, J. A. New combination therapies for asthma, *Curr Opin Pulm Med.* 7: 62-8., 2001.
470. Evans, D. J., Taylor, D. A., Zetterstrom, O., Chung, K. F., O'Connor, B. J., and Barnes, P. J. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high- dose inhaled budesonide for moderate asthma, *N Engl J Med.* 337: 1412-8., 1997.
471. Ukena, D., Harnest, U., Sakalauskas, R., Magyar, P., Vetter, N., Steffen, H., Leichtl, S., Rathgeb, F., Keller, A., and Steinijans, V. W. [Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma], *Pneumologie.* 52: 377-84., 1998.
472. Markham, A. and Faulds, D. Theophylline. A review of its potential steroid sparing effects in asthma, *Drugs.* 56: 1081-91., 1998.
473. Lim, S., Jatakanon, A., Gordon, D., Macdonald, C., Chung, K. F., and Barnes, P. J. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice, *Thorax.* 55: 837-41., 2000.
474. Toogood, J. H., Baskerville, J. C., and Jennings, B. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid budesonide, *J Allergy Clin Immunol.* 70: 288-298, 1982.
475. Malo, J. L., Cartier, A., Merland, M., Ghezzi, H., Burek, A., and Morris, J. e. a. Four-times-a-day dosing frequency is better than a twice-a-day regimen in subjects requiring a high-dose inhaled steroid budesonide, *Am Rev Respir Dis.* 140: 624-628, 1989.
476. Tukiainen, H., Taivainen, A., Majander, R., Poussa, T., Svahn, T., Puolijoki, H., and Terho, E. O. Comparison of high and low dose of the inhaled steroid, budesonide, as an initial treatment in newly detected asthma, *Respir Med.* 94: 678-83., 2000.
477. Yurdakul, A. S., Calisir, H. C., Tunctan, B., and Ogretensoy, M. Comparison of second controller medications in addition to inhaled corticosteroid in patients with moderate asthma, *Respir Med.* 96: 322-9., 2002.

478. Spanevello, A., Vignola, A. M., Bonanno, A., Confalonieri, M., Crimi, E., and Brusasco, V. Effect of metacholine challenge on cellular composition of sputum induction, *Thorax*. *54*: 37-9., 1999.
479. Pin, I., Gibson, P. G., Kolendowicz, R., Girgis-Gabardo, A., Denburg, J. A., Hargreave, F. E., and Dolovich, J. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma, *Thorax*. *47*: 25-9., 1992.
480. Thomas, P. S., Yates, D. H., and Barnes, P. J. Tumor necrosis factor-alpha increases airway responsiveness and sputum neutrophilia in normal human subjects, *Am J Respir Crit Care Med*. *152*: 76-80., 1995.
481. Gershman, N. H., Wong, H. H., Liu, J. T., and Fahy, J. V. Low- and high-dose fluticasone propionate in asthma; effects during and after treatment, *Eur Respir J*. *15*: 11-8., 2000.
482. Boe, J., Rosenhall, L., Alton, M., Carlsson, L. G., Carlsson, U., Hermansson, B. A., Hetta, L., Kiviloog, J., Karlson, B. W., Lundback, B., and et al. Comparison of dose-response effects of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide in the management of asthma, *Allergy*. *44*: 349-55., 1989.
483. Adams, N., Bestall, J., and Jones, P. Inhaled beclomethasone at different doses for long-term asthma, *Cochrane Database Syst Rev*. *1*:, 2001.
484. Miyamoto, T., Takahashi, T., Nakajima, S., Makino, S., Yamakido, M., Mano, K., Nakashima, M., Tollemar, U., and Selroos, O. A double-blind, placebo-controlled dose-response study with budesonide Turbuhaler in Japanese asthma patients. Japanese Pulmicort Turbuhaler study group, *Respirology*. *5*: 247-56., 2000.
485. Miyamoto, T., Takahashi, T., Nakajima, S., Makino, S., Yamakido, M., Mano, K., Nakashima, M., Tollemar, U., and Selroos, O. Efficacy of budesonide Turbuhaler compared with that of beclomethasone dipropionate pMDI in Japanese patients with moderately persistent asthma, *Respirology*. *6*: 27-35., 2001.
486. Juniper, E. F., Kline, P. A., Vanzieleghem, M. A., Ramsdale, E. H., O'Byrne, P. M., and Hargreave, F. E. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics, *Am Rev Respir Dis*. *142*: 832-6., 1990.
487. Szefer, S. J., Martin, R. J., King, T. S., Boushey, H. A., Cherniack, R. M., Chinchilli, V. M., Craig, T. J., Dolovich, M., Drazen, J. M., Fagan, J. K., Fahy, J. V., Fish, J. E., Ford, J. G., Israel, E., Kiley, J., Kraft, M., Lazarus, S. C., Lemanske, R. F., Jr., Mauger, E., Peters, S. P., and Sorkness, C. A. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma, *J Allergy Clin Immunol*. *109*: 410-8., 2002.
488. Hofstra, W. B., Neijens, H. J., Duiverman, E. J., Kouwenberg, J. M., Mulder, P. G., Kueth, M. C., and Sterk, P. J. Dose-responses over time to inhaled fluticasone propionate treatment of exercise- and metacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma, *Pediatr Pulmonol*. *29*: 415-423, 2000.
489. Koh, Y. Y., Sun, Y. H., Lim, H. S., Kim, C. K., and Hong, S. J. Effect of inhaled budesonide on bronchial hyperresponsiveness in adolescents with clinical remission of asthma, *Chest*. *120*: 1140-6., 2001.
490. Woolcock, A. J., Yan, K., and Salome, C. M. Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long-term management of asthma, *Clin Allergy*. *18*: 165-76., 1988.
491. Juniper, E. F., Kline, P. A., Vanzieleghem, M. A., Ramsdale, E. H., O'Byrne, P. M., and Hargreave, F. E. Long-term effects of budesonide on airway responsiveness and clinical asthma severity in inhaled steroid-dependent asthmatics, *Eur Respir J*. *3*: 1122-7., 1990.
492. Joos, G. F. Do measures of bronchial responsiveness add information in diagnosis and monitoring of patients with asthma?, *Eur Respir J*. *18*: 439-41., 2001.
493. Fahy, J. V. and Boushey, H. A. Effect of low-dose beclomethasone dipropionate on asthma control and airway inflammation, *Eur Respir J*. *11*: 1240-7., 1998.
494. Chlumsky, J. Monitoring of sputum eosinophils in long-term treatment of bronchial asthma, *Eur Resp J*. *20*: 111s, 2002.
495. Jatakanon, A., Uasuf, C., Maziak, W., Lim, S., Chung, K. F., and Barnes, P. J. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma, *Am J Respir Crit Care Med*. *160*: 1532-9., 1999.
496. Ronchi, M. C., Piragino, C., Rosi, E., Amendola, M., Duranti, R., and Scano, G. Role of sputum differential cell count in detecting airway inflammation in patients with chronic bronchial asthma or COPD, *Thorax*. *51*: 1000-4., 1996.

497. Sampson, A. P. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation, *Clin Exp Allergy*. 30 *Suppl 1*: 22-7., 2000.
498. Wark, P. A., Gibson, P. G., and Fakes, K. Induced sputum eosinophils in the assessment of asthma and chronic cough, *Respirology*. 5: 51-7., 2000.
499. Liles, W. C., Kiener, P. A., Ledbetter, J. A., Aruffo, A., and Klebanoff, S. J. Differential expression of Fas (CD95) and Fas ligand on normal human phagocytes: implications for the regulation of apoptosis in neutrophils, *J Exp Med*. 184: 429-440, 1996.
500. Kato, T., Takeda, Y., Nakada, T., and Sendo, F. Inhibition by dexamethasone of human neutrophil apoptosis in vitro, *Nat Immunol*. 14: 198-208, 1995.
501. Cox, G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes, *J Immunol*. 154: 4719-25., 1995.
502. Meagher, L. C., Cousin, J. M., Seckl, J. R., and Haslett, C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes, *J Immunol*. 156: 4422-8., 1996.
503. Strickland, I., Kisich, K., Hauk, P. J., Vottero, A., Chrousos, G. P., Klemm, D. J., and Leung, D. Y. High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids, *J Exp Med*. 193: 585-94., 2001.
504. Watters, L. C., King, T. E., Cherniack, R. M., Waldron, J. A., Stanford, R. E., Willcox, M. L., Christopher, K. L., and Schwarz, M. I. Bronchoalveolar lavage fluid neutrophils increase after corticosteroid therapy in smokers with idiopathic pulmonary fibrosis, *Am Rev Respir Dis*. 133: 104-9., 1986.
505. Ordonez, C. L., Shaughnessy, T. E., Matthay, M. A., and Fahy, J. V. Increased neutrophil numbers and IL-8 levels in airway secretions in acute severe asthma: Clinical and biologic significance, *Am J Respir Crit Care Med*. 161: 1185-90., 2000.
506. Brusasco, V., Crimi, E., and Pellegrino, R. Airway hyperresponsiveness in asthma: not just a matter of airway inflammation, *Thorax*. 53: 992-8., 1998.
507. Rosi, E. and Scano, G. Association of sputum parameters with clinical and functional measurements in asthma, *Thorax*. 55: 235-8., 2000.
508. Kirby, J. G., Hargreave, F. E., Gleich, G. J., and O'Byrne, P. M. Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects, *Am Rev Respir Dis*. 136: 379-83., 1987.
509. Ferguson, A. C. and Wong, F. W. Bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children. Correlation with macrophages and eosinophils in bronchoalveolar lavage fluid, *Chest*. 96: 988-91., 1989.
510. Iredale, M. J., Wanklyn, S. A., Phillips, I. P., Krausz, T., and Ind, P. W. Non-invasive assessment of bronchial inflammation in asthma: no correlation between eosinophilia of induced sputum and bronchial responsiveness to inhaled hypertonic saline, *Clin Exp Allergy*. 24: 940-5., 1994.
511. Gibson, P. G., Girgis-Gabardo, A., Morris, M. M., Mattoli, S., Kay, J. M., Dolovich, J., Denburg, J., and Hargreave, F. E. Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis, *Thorax*. 44: 693-9., 1989.
512. Kidney, J. C., Wong, A. G., Efthimiadis, A., Morris, M. M., Sears, M. R., Dolovich, J., and Hargreave, F. E. Elevated B cells in sputum of asthmatics. Close correlation with eosinophils, *Am J Respir Crit Care Med*. 153: 540-4., 1996.
513. Baraldi, E., Maestrelli, P., and Semenzato, R. e. a. Comparison of exhaled NO values, eosinophil counts in the induced sputum and eosinophil cationic protein (ECP) in asthmatic children, *Eur Respir J*. 10: 158s, 1997.
514. Rosi, E., Ronchi, M. C., Grazzini, M., Duranti, R., and Scano, G. Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis, *J Allergy Clin Immunol*. 103: 232-7., 1999.
515. Alvarez, M. J., Olaguibel, J. M., Garcia, B. E., Rodriguez, A., Tabar, A. I., and Urbiola, E. Airway inflammation in asthma and perennial allergic rhinitis. Relationship with non-specific bronchial responsiveness and maximal airway narrowing, *Allergy*. 55: 355-62., 2000.
516. Gronke, L., Kanniss, F., Holz, O., Jorres, R. A., and Magnussen, H. The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease, *Clin Exp Allergy*. 32: 57-63., 2002.
517. Pedersen, S. and Hansen, O. R. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose- response study, *J Allergy Clin Immunol*. 95: 29-33., 1995.

518. van Essen-Zandvliet, E. E., Hughes, M. D., Waalkens, H. J., Duiverman, E. J., Pocock, S. J., and Kerrebijn, K. F. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group, *Am Rev Respir Dis.* 146: 547-54., 1992.
519. Kerstjens, H. A., Brand, P. L., Hughes, M. D., Robinson, N. J., Postma, D. S., Sluiter, H. J., Bleecker, E. R., Dekhuijzen, P. N., de Jong, P. M., Mengelers, H. J., and et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease Study Group, *N Engl J Med.* 327: 1413-9., 1992.
520. Tsai, J. J., Chan, S. C., Ho, C. K., Su, Y. C., and Feng, T. C. Efficacy of zafirlukast in the treatment of patients with bronchial asthma, *J Microbiol Immunol Infect.* 34: 63-70., 2001.
521. Howland, W., Segal, A., and Glass, M. e. a. 6-Week therapy with the oral leukotriene-receptor antagonist, ICI 204,219, in the treatment of asthma [abstract], *J Allergy Clin Immunol.* 93: s259, 1994.
522. Spector, S. L., Smith, L. J., and Glass, M. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. ACCOLATE Asthma Trialists Group, *Am J Respir Crit Care Med.* 150: 618-23., 1994.
523. Kemp, J. P., Glass, M., and Minkwitz, M. C. Onset olfaction of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast, in patients with asthma [abstract]., *Eur Respir J.* 6: 288s, 1995.
524. Holgate, S. T., Anderson, K. D., and Rodgers, E. M. Comparison of Accolate (zafirlukast) with sodium cromoglycate in mild to moderate asthmatic patients [abstract], *Allergy.* 50: 319-320, 1995.
525. Dicipinigitis, P. V. and Dobkin, J. B. Effect of zafirlukast on cough reflex sensitivity in asthmatics, *J Asthma.* 36: 265-270, 1999.
526. Fish, J. E., Kemp, J. P., Lockey, R. F., Glass, M., and Hanby, L. A. e. a. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13-week multicenter study, *Clin Therap.* 19: 12-21, 1995.
527. Nathan, R. A., Minkwitz, M. C., and Bonuccelli, C. M. Two first-line therapies in the treatment of mild asthma: use of peak flow variability as a predictor of effectiveness, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 82: 497-503., 1999.
528. Corren, J., Spector, S., Fuller, L., Minkwitz, M., and Mezzanotte, W. Effects of zafirlukast upon clinical, physiologic, and inflammatory responses to natural cat allergen exposure, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 87: 211-7., 2001.
529. Calhoun, W. J., Lavins, B. J., and Glass, M. Effect of zafirlukast (Accolate) on bronchoalveolar lavage fluid (BAL) after segmental antigen bronchoprovocation (SBP) in patients with mild to moderate asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* 151: A42, 1996.