

Leki antyleukotrienowe w astmie dziecięcej

Prof. nadzw. UM dr hab.
n. med.

Andrzej Emeryk¹

Dr n. med.

**Małgorzata Bartkowiak-
Emeryk²**

¹Kierownik
Kliniki Chorób Płuc
i Reumatologii UM w Lublinie

²Katedra i Zakład Immunologii
Klinicznej,
UM w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n.med.
Jacek Roliński

T E R A P I A

Antileucotriene drugs in childhood asthma

S U M M A R Y

Cysteinyl leukotriens are important factors in asthma pathogenesis. That is why antileukotriene drugs have beneficial effects on bronchial obturation, allergic inflammation and remodeling. Montelukast monotherapy is efficient in mild asthma and in some groups of patients its efficacy is comparable to low doses of inhaled corticosteroids. Current guidelines place montelukast most often as a drug added to low or medium/high dose of inhaled corticosteroids.

Leukotrieny cysteinyłowe są ważnymi czynnikami w patogenezie astmy, stąd też leki antyleukotrienowe wpływają korzystnie na obturację oskrzeli, zapalenie alergiczne i remodeling. Monoterapia montelukastem jest skuteczna w astmie łagodnej, w niektórych grupach chorych porównywalna do skuteczności małych dawek wziewnych glikokortykosteroidów. Aktualne zalecenia pozycjonują montelukast najczęściej jako lek dodany do małej lub średniej/wysokiej dawki wziewnych glikokortykosteroidów.

Emeryk A.: Leki antyleukotrienowe w astmie dziecięcej. *Alergia*, 2009, 3: 17-18

Leukotrieny cysteinyłowe w patogenezie astmy

Leukotrieny cysteinyłowe (cysLT) odgrywają kluczową rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej, w zapaleniu alergicznym (szczególnie we wczesnej fazie), w skurczu mięśni gładkich oskrzeli oraz w przebudowie ściany oskrzeli (remodeling) u chorych na astmę (1, 2, 3). Największe znaczenie w astmie mają: LTC₄, LTD₄ i LTE₄, a z poza cysLT - LTB₄. Najważniejsze efekty i mechanizmy działania cysLT oraz LTB₄ w astmie zebrano poniżej (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11):

Wydzielanie podstawowe cysLT u chorych na astmę jest wyższe, niż u osób zdrowych i wzrasta w zaostrzeniach choroby, po prowokacji alergenowej, aspirynowej (u osób wrażliwych) oraz po działaniu czynników nieswoistych, takich jak wysiłek czy zimne powietrze.

Wielokierunkowe działanie cysLT odbywa się poprzez swoiste dla nich receptory: typu 1 (CysLT1) i typu 2 (CysLT2) i wyraża się m.in.: skurczem mięśniówki gładkiej oskrzeli, wzrostem

przepuszczalności naczyń, tworzeniem obrzęku błony śluzowej, stymulacją produkcji śluzu.

CysLT modulują ponadto liczne zjawiska immunologiczne: pobudzają chemotaksję eozynofilów, hamują apoptozę eozynofilów, mastocytów i bazofilów, zwalniają migrację leukocytów, zwiększając ich adhezję, stymulują limfocyty Th2 do wytwarzania cytokin sprzyjających rozwojowi alergii i astmy, są zaangażowane w proces dojrzewania i migracji komórek dendrytycznych.

CysLT wpływają również na proliferację fibroblastów i wytwarzanie przez nie kolagenu oraz na przerost mięśniówki gładkiej oskrzeli, zjawisk istotnych w procesie remodelingu oskrzeli.

TABELA 1 Czynniki zwiększające lub zmniejszające prawdopodobieństwo korzystnej odpowiedzi na GKSw vs. montelukast w terapii początkowej astmy u dzieci (31, 32, 41).

| Lek | Wiek w latach | Astma u rodzica | ANN | FeNO (ppb) | Nadreaktywność oskrzeli (PC20 – mg/ml) | IgEc (kU/L) | Eozynofilia (%) | Wysoki poziom leukotrienów w moczu |
|--------------------|---------------|-----------------|-------------|------------|--|-----------------|-----------------|------------------------------------|
| GKSw | dowolny | (+) | brak danych | > 25 | < 2 (wysoka) | > 150 (wysokie) | ≥ 5 | (+/-) |
| Montelukast | < 6 (3) | (-) | (+) | ≤ 25 | ≥ 2 (niska) | ≤ 150 (niskie) | < 5 | (+) |

(+) – odpowiedź pozytywna, (-) – odpowiedź negatywna, (+/-) – odpowiedź wątpliwa

Efekty leków antyleukotrienowych w astmie

Leki antyleukotrienowe (ALTR) w większości są antagonistami receptorów cysLT, a kliniczne znaczenie mają: montelukast, pranlukast i zafirlukast. Jedynie Zileuton działa poprzez hamowanie syntezy cysLT (inhibitor 5-oxygenazy)(12).

Efekty działania ALTR w astmie związane są z ich właściwościami rozkurczającymi mięśnie gładkie oskrzeli, zmniejszeniem obrzęku błony śluzowej oskrzeli, zmniejszeniem ilości wydzieliny w drogach oddechowych i być może zapobieganiem remodelingowi.

Działanie przeciwzapalne ALTR manifestuje się poprzez spadek syntezy cysLT w drogach oddechowych, spadek eozynofilii we krwi obwodowej, hamowanie napływu komórek zapalnych, w szczególności eozynofilów i bazofilów do dróg oddechowych po prowokacji alergenem, odwracanie hamującego wpływu cysLT na apoptozę eozynofilów, zmniejszenie produkcji GM-CSF, IL-3 i IL-4 i innych cytokin przez jednojądrowe komórki krwi obwodowej (11, 12, 13, 14, 15, 16).

Montelukast

Najwięcej danych w astmie dziecięcej dotyczy montelukasu. W trakcie leczenia montelukastem obserwowano spadek stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym u dzieci chorych na astmę (17). Lek ten wywołuje wielokierunkowe, korzystne efekty kliniczne w astmie dziecięcej (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27):

- powoduje rozkurcz oskrzeli widoczny już po kilku godzinach od przyjęcia leku, (manifestujący się wzrostem FEV1 o 10-15%),
- zmniejsza zużycie β -2 mimetyków o około 1/3,
- poprawia funkcję płuc, także u małych dzieci i niemowląt
- zapobiega nocnym napadom duszności w każdym wieku,
- redukuje częstość zaostrzeń astmy, w tym także wymagających hospitalizacji,

- zmniejsza zapotrzebowanie na glikokortykosteroidy systemowe i wziewne (GKSw),
- stosowany w połączeniu ze GKSw wykazuje działanie addycyjne, co u części dzieci umożliwia redukcję dobowej dawki GKSw,
- poprawia zdolność do wysiłku oraz jakość życia związaną z astmą.

Ważną i korzystną cechą tej grupy leków jest brak tachyfilaksji i dobra tolerancja przy ich długim podawaniu. Najczęściej wymienianymi objawami ubocznymi w trakcie przyjmowania leku były: ból głowy, zapalenie gardła, objawy dyspeptyczne. Częstość ich występowania była jednakże porównywalna z wynikami grupy otrzymującej placebo (28). Ostatnio z tą grupą leków wiąże się zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Churg-Strauss u dorosłych z astmą (29). Należy pamiętać, że efektywność kliniczna ALTR może zależeć od polimorfizmu genów kodujących enzymy i/lub receptory związane z metabolizmem cysLT (4).

Miejsce leków antyleukotrienowych w terapii astmy – aktualne zalecenia

ALTR mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i jako leki dodany do innych leków przeciwastmatycznych.

Monoterapia ALTR jest skuteczna klinicznie jedynie w astmie łagodnej, w niektórych grupach chorych porównywalna do skuteczności małych dawek GKSw (30, 31, 32).

Większość badań z ostatnich 10 lat, wskazuje na zdecydowanie mniejszą skuteczność montelukastu w porównaniu do różnych GKSw mierzoną liczbą dni wolnych od objawów, liczbą zaostrzeń i czasem pojawienia się pierwszego zaostrzenia astmy, zachowaniem wartości PEF lub FEV1 czy zużyciem SABA stosowanych „na żądanie” (31, 33, 34, 35, 36).

W świetle zaleceń zawartych w GINA 2008, ALTR polecane są u dzieci powyżej 5 r. ż. jako leczenie alternatywne do małych dawek GKSw w 2 stopniu intensywności terapii, a w 3 stopnia jako leczenie uzupełniające do niskich dawek GKSw. Są także zalecane w 4 stopniu terapeutycznym, obok średnich/wysokich dawek GKSw i LABA (37).

U dzieci w wieku 2-5 lat ALTR (montelukast) jest alternatywą dla małych dawek GKSw u chorych z astmą częściowo kontrolowaną SABA „na żądanie” oraz alternatywą dla podwojonej małej dawki GKSw (38).

Wg wytycznych PRACTAAL, montelukast można stosować jako lek pierwszego rzutu (do wyboru z GKSw) u dzieci z astmą przewlekłą lekką już od 6 m.ż. (39).

Aktualne wytyczne British Thoracic Society zalecają ALTR (montelukast) jako lek dodany do wyższych dawek GKSw dopiero w przypadku braku pozytywnej odpowiedzi na LABA (40).

Szczegółowe wskazania do terapii ALTR u dzieci ze świszczącym oddechem lub astmą obejmują następujące sytuacje kliniczne (37, 38, 39, 40):

- alternatywa dla GKSw u części dzieci z określonym fenotypem astmy w terapii astmy przewlekłej lekkiej (lub w astmie nie kontrolowanej poprzez stosowanie SABA „na żądanie”),
- terapia uzupełniająca leczenie GKSw w celu poprawy kontroli astmy
- astma z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa,
- nawracające epizody świszczącego oddechu związane z zakażeniami wirusowymi u dzieci przed 5 r. ż.,
- astma indukowana zakażeniem wirusowym,
- astma indukowana wysiłkiem fizycznym,
- steroidofobia rodziców,
- trudności z realizacją terapii inhalacyjnej,
- wystąpienie istotnych objawów ubocznych podczas leczenia GKSw.

Należy pamiętać o wielu czynnikach zwiększających lub zmniejszających prawdopodobieństwo korzystnej odpowiedzi na montelukast vs GKSw, które zebrano w tabeli I.

Podsumowanie

Leukotrieny cysteinylowe są ważnymi czynnikami w patogenezie astmy, stąd też leki antyleukotrienowe wpływają korzystnie na wiele składowych procesów patologicznych zachodzących w astmie, w tym na

obturacyjną oskrzeli, zapalenie alergiczne i remodeling.

Monoterapia montelukastem jest skuteczna w astmie łagodnej, w niektórych grupach chorych porównywalna do skuteczności małych dawek GKS_w.

Aktualne zalecenia pozycjonują montelukast najczęściej jako lek dodany do małej lub średniej/wysokiej dawki GKS_w.

Korzyści z terapii montelukastem mogą odnieść przede wszystkim dzieci chore na astmę z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa, z astmą indukowaną zakażeniem wirusowym lub/i wysiłkiem fizycznym oraz dzieci do 5 roku życia z nawracającymi epizodami świszczącego oddechu związanymi z zakażeniami wirusowymi.

Piśmiennictwo ze str. 18: 1. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983; 220: 568-575. 2. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying of the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340:197-206. 3. Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri R i wsp. Roles of cysteinyl leukotriens in airway inflammation, smooth muscle function and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 18-36. 4. Duroudier NP, Tulah AS, Sayers I. Leukotriene pathway genetics and pharmacogenetics in allergy. *Allergy* 2009; 64: 823-839. 5. Henderson Jr WR, Chiang GK, Tien YT i wsp. Reversal of allergen-induced airway remodeling by cystLT1 receptor blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 173: 699-704. 6. Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. *N Engl J Med* 2007; 357: 1841-1854. 7. Boyce JA. Asthma 2005-2006: Bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 582-586. 8. Coffey M, Peters-Golden M. Extending the understanding of leukotrienes in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003; 3: 57-63. 9. Okunishi K, Dohi M, Nakagome K i wsp. A novel role of cysteinyl leukotrienes to promote dendritic cell activation in the antigen-induced immune responses in the lung. *J Immunol* 2004; 173: 6393-6402. 10. Peters-Golden M. Expanding roles for leukotrienes in airway inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 367-373. 11. Dahlén SE, Malmström K, Niżankowska E i wsp. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 9-14. 12. Steinke JW, Culp JA. Leukotriene synthesis inhibitors versus antagonists: the pros and cons. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7: 126-133. 13. Kuna P. Leki antyleukotrienowe w chorobach alergicznych - działanie przeciwzapalne. *Terapia* 2003; 2: 46-51. 14. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF i wsp. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12-18. 15. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with montelukast on bronchial hyperresponsiveness and serum eosinophilic cationic protein (ECP), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R), IL-4, and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 257-263. 16. Volovitz B, Tabachnik E, Nussinovitch M i wsp. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1162-1167. 17. Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1227-1231. 18. Bisgaard H. Pathophysiology of the cysteinyl leukotrienes and effects of leukotriene receptor antagonists in asthma. *Allergy* 2001; 56 Suppl. 66: 7-11. 19. Stelmach I, Grzelewski T, Majak P i wsp. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 383-389. 20. Knorr B, Matz J, Bernstein JA i wsp. Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 year old children: a randomized, double-blind trial. *JAMA* 1998; 15: 1181-1186. 21. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H i wsp. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108: e48. 22. Maspero JF, Dueñas-Meza E, Volovitz B i wsp. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 96-104. 23. Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T i wsp. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1043-1050. 24. Bukstein DA, Luskin AT, Bernstein A. "Real-world" effectiveness of daily controller in children with mild persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 543-549. 25. Nieto A, Pamies R, Oliver F i wsp. Montelukast improves pulmonary function measured by impulse oscillometry in children with asthma (Mio study). *Res Med* 2006; 100: 1180-1185. 26. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML i wsp. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315-322. 27. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S i wsp. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 289-294. 28. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML i wsp. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 568-579. 29. Hauser T, Mahr A, Metzler C i wsp. The leukotriene-receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax* 2008; 63: 677-682. 30. Wahn U, Dass SB. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma. *Clin Ther* 2008; 30: spec. nr: 1026-1035. 31. Szeffler SJ, Philips BR, Martinez FD i wsp. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 233-242. 32. Knuffman JE, Sorkness ChA, Lemanske RF Jr i wsp. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 411-416. 33. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L i wsp. Montelukast compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005; 116: 360-369. 34. Ostrom NK, Decotlis BA, Lincourt WR i wsp. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr* 2005; 147: 213-220. 35. Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT i wsp. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 60-68. 36. Jartti T. Inhaled corticosteroids or montelukast as the preferred primary long-term treatment for pediatric asthma? *Eur J Pediatr* 2008; 167: 731-736. 37. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) Update 2008. <http://www.ginasthma.org>. 38. Global Strategy for the Diagnosis and Treatment of Asthma in Children 5 Years and Younger 2009. <http://www.ginasthma.org>. 39. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H i wsp. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5-34. 40. British Guideline on the Management of Asthma, British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Network. *Thorax* 2008; 63: 1-121. 41. Sobande PO, Kerckmar CH. Inhaled corticosteroids in asthma management. *Respir Care* 2008; 53: 625-633.

Zamknij

Drukuj