

Wacław Droszcz

Członek Rady Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

O lekach przeciwleukotrienowych w astmie — krytycznie

Antileukotrienes in asthma — critical view

Abstract

This article discusses the role of cysteinyl leukotrienes in asthma and addresses the problem of the use of leukotriene receptor antagonists (LTRA) in the treatment of asthma. The author points out that these drugs are inferior to inhaled corticosteroids and long acting beta agonists and should be used as “add on” drugs being a third choice in the management of asthma. Lack of response to LTRA has a genetic background. Side effects of LTRA therapy is discussed, particularly Churg-Strauss syndrome. According to the recent literature, LTRA monotherapy should not be applied. In general, the author suggests that there is a risk of LTRA overtreatment particularly in children.

Key words: asthma, leukotrienes, receptor antagonists, clinical efficacy and side effects

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 1: 60–67

Streszczenie

Autor niniejszego artykułu omawia działanie leukotrienów cysteinylowych w astmie i odnosi się do leczenia astmy lekami modyfikującymi receptory leukotrienowe (LTRA). Wskazuje na rolę tych leków jako leków trzeciego rzutu w terapii dodanej. Podnosi brak skuteczności LTRA, której podłoże jest genetyczne, i omawia możliwość wystąpienia objawów ubocznych, w tym zespołu Churga-Strauss. Uważa, że monoterapia astmy LTRA jest nieuzasadniona w świetle piśmiennictwa.

Słowa kluczowe: astma, leki modyfikujące receptory leukotrienowe, skuteczność kliniczna, objawy uboczne

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 1: 60–67

Motto:

„Bóg uzdrawia, a doktor bierze honorarium”

Niels Mygind

Od kilku lat jesteśmy świadkami intensywnej promocji leków przeciwleukotrienowych (PLT). Przewodzą w tym pewne środowiska wpływowych alergologów, a poza nimi środowisko pediatryczne, które nie do końca wyzwoliło się z niechęci do leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami (WGKS).

W ostatnich latach, w których autor zajmował się leczeniem astmy, przeżyliśmy kilka okresów „entuzjazmu lekowego”, który dotyczył między innymi histaglobiny i kromonów. Z histaglo-

biny nic nie pozostało, a kromony błakają się na obrzeżach alergologii [1].

Pod koniec lat 80. XX wieku pojawiły się leki zaliczane do PLT i powstało olbrzymie pozytywne dla nich piśmiennictwo, oparte głównie na badaniach sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne, a nieliczne prace tak zwanych „wolnych strzelców”, które rozmachem nie mogą konkurować z poprzednimi, przechodziły niezauważane. Głos tych badaczy, sugerujący, że „tylko pewien odsetek chorych będzie korzystnie reagował na

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Wacław Droszcz, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.06.2009 r.
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 0867–7077

PLT”, ginął na tle niekiedy przesadnych i rozmiągających się z realiami opinii, na przykład: „we wszystkich doniesieniach (sic!), dotyczących inhibitorów receptorów leukotrienowych (LTRA, *leukotriens receptor antagonists*) jest podkreślane ich bezpieczeństwo i dobra tolerancja zarówno u dzieci, jak i u dorosłych” [2].

Bodźcem do napisania tego artykułu była obserwacja ambulatoryjna własna i wielu kolegów zajmujących się leczeniem astmy, że PLT (w Polsce były to leki z grupy LTRA) nie działają tak skutecznie, jak by to wynikało z piśmiennictwa. Innymi słowy, u pewnego odsetka chorych mogą one być skuteczne, a ogólnie odnosi się wrażenie, że są one przereklamowane.

Autor niniejszego artykułu pragnie wzbudzić wątpliwość o bezdyskusyjnej skuteczności PLT w leczeniu astmy na podstawie piśmiennictwa „niezależnego”.

Poprzez uwolnienie kwasu arachidonowego przez fosfolipazę $A_{2\alpha}$ i działanie cyklooksygenaz dochodzi do powstawania prostainoidów lub drogą 5-lipooksygenazy — leukotrienów (LT, *leukotrienes*). Źródłem LT są komórki posiadające białko FLAP (*five lipoxygenase activating protein*) i 5-lipooksygenazę (5-LO), wywodzące się ze szpiku kostnego mastocyty, eozynofile, makrofagi i neutrofile (ryc. 1). Rola fizjologiczna LT jest niejasna poza LTB_4 , pełniącym funkcję chemotaktyczną rekrutującą neutrofile i eozynofile w miejscu zapalenia. Leukotrieny LTD_4 , LTE_4 , i LTC_4 inicjują bronchospazm, rozszerzenie naczyń oraz wytwarzanie wielu czynników zapalnych.

Leukotrieny są pochodnymi kwasu arachidonowego i dzielą się na cysteinylowe (LTC_4 , LTE_4 , LTF_4) oraz dihydroksyleukotrieny (LTB_4).

Działaniu leukotrienów poświęcono wiele prac, których wyniki można streścić następująco:

- wywołują skurcz mięśni gładkich i ich przerost;
- powodują chemotaksję eozynofili i neutrofilii;
- wydłużają przeżycia eozynofili i mastocytów;
- wywołują wzrost angiogenezy i przepuszczalności naczyń;
- powodują indukcję uwolnienia cytokin zapalnych.

Mechanizmy działania LT bardziej szczegółowo omawiali Kaczmarek i Kuna [2].

Leki przeciwleukotrienowe

Leki przeciwleukotrienowe dzielą się na blokujące receptory leukotrienów cysteinylowych (LTRA) i należą do nich istniejące na polskim rynku: montelukast, zafirlukast i nieobecny pralukast. Głównie w Stanach Zjednoczonych rzadko stosu-

je się zileuton z powodu konieczności przyjmowania leku 4 razy na dobę i możliwości uszkodzenia wątroby. Zileuton działa na wyższym piętrze kaskady, hamując 5-LO.

United States Food and Drug Administration (US FDA) w komunikacie z dnia 23 maja 2008 roku sygnalizowała na temat postaci wolno wchłanianych (SR, *slow release*) do stosowania 2 razy na dobę tylko u osób powyżej 12. roku życia. Zileuton badano w Polsce w ośrodku krakowskim.

W ostatnim okresie montelukast jest praktycznie jedynym szeroko stosowanym lekiem przeciwleukotrienowym i pisząc o lekach tego typu będzie to równoznaczne z montelukastem jako lekiem blokującym receptory leukotrienowe — LTRA.

Założenia artykułu

W niniejszym artykule autor wysunie następujące twierdzenia, które postara się udowodnić na podstawie danych pochodzących z piśmiennictwa:

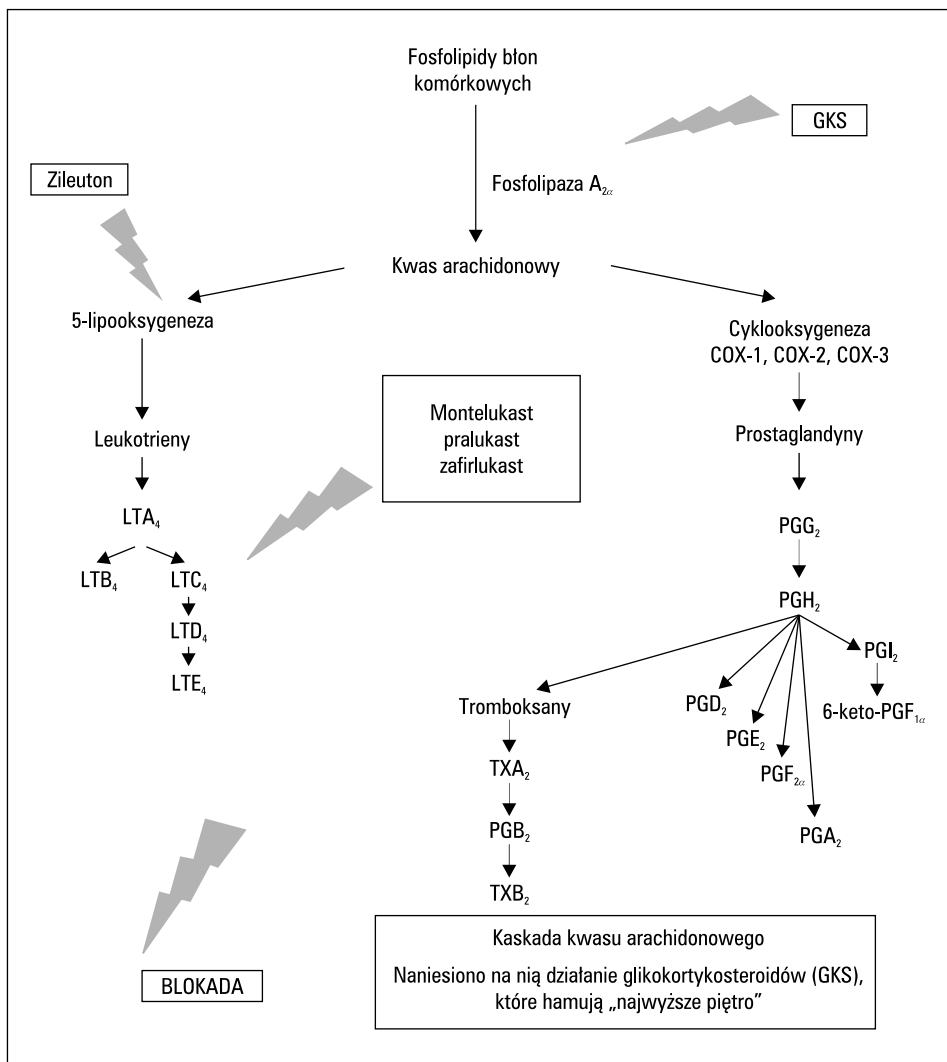
- GKS wpływają na syntezę i uwalnianie LT;
- skuteczność terapii LTRA zależy od genotypu chorego;
- LTRA wywierają pomijane lub niezauważalne działania niepożądane;
- LTRA są niesłusznie promowane jako leki konkurencyjne wobec WGKS;
- leczenie LTRA i ocena skuteczności ich działania w praktyce wymagają stosowania kryterium skuteczności i czasu po ich odstawieniu.

Glikokortykosteroidy wpływają na syntezę i uwalnianie leukotrienów

Na rycinie 1 zawarto pomijany na ogół punkt uchwytu GKS, a mianowicie hamowanie fosfolipazy $A_{2\alpha}$ w uwalnianiu kwasu arachidonowego z błon komórkowych. Pominięcie tego zjawiska przyczynia się do twierdzenia, że „GKS nie wpływają na syntezę leukotrienów” [3].

Hamowanie uwolnienia kwasu arachidonowego wpływa na syntezę prostaglandyn (drugie ramię kaskady), co w 1975 roku udowodnili Gryglewski i wsp. [4], a więc zmniejszając stężenie substratu do syntezy „pierwszego ramienia” — LTA_4 . Glikokortykosteroidy zwiększają syntezę lipokortyny [5, 6], będącej inhibitorem fosfolipazy $A_{2\alpha}$, która uwalnia kwas arachidonowy z fosfolipidów. Działają one na „górnym piętrze” kaskady kwasu arachidonowego.

Istotną obserwacją było badanie Dworskiego i wsp. [7], w którym udowodniono hamujący wpływ GKS na syntezę leukotrienu LTB_4 , a także badanie Sano [8] wskazujące na hamowanie uwalniania leukotrienu C_4 z ludzkich eozynofili pod wpływem



Rycina 1. Miejsce i sposób wytwarzania leukotrienów
Figure 1. The place and mode of leukotrienes production

flutikazonu. W innych pracach udowodniono również wpływ GKS na syntezę i uwalnianie LT [5, 9, 10]. Szerzej problem ten omawia Grzanka w monografii poświęconej astmie, napisanej wspólnie z autorem niniejszego artykułu [11].

Skuteczność terapii lekami modyfikującymi receptory leukotrienowe zależna od genotypu chorego

Dodatni wpływ LTRA na przebieg astmy waha się w szerokim zakresie, a mianowicie w badaniach spełniających kryteria medycyny opartej na dowodach (EBM, *evidence based medicine*) 38–78% leczonych montelukastem określa się jako osoby nieoddziałujące na lek (*non-responders* — [12–17]). W niektórych pracach, które nie spełniły kryterium EBM zakres może być jeszcze większy. W Łodzi

w badaniu otwartym uzyskano 95,5% pozytywnych wyników leczenia astmy montelukastem [18], podczas gdy we własnych niepublikowanych badaniach odsetek dodatnich wyników autor niniejszego artykułu ocenia na 25%, a wczesna praca grupy Barnesa nawet na 0% [19].

Wyniki badań genetycznych związanych z leczeniem LTRA, zainicjowanych pod koniec XX wieku, zwróciły uwagę na gen *ALOX5* [20]. Od tego czasu opublikowano kilka prac dotyczących polimorfizmu genowego chorych na astmę i wpływu na efektywność leczenia ich za pomocą LTRA [21–24].

Zwykle materiał badanych był zbyt niewielkim, aby wyciągnąć praktyczne wnioski. Wielkie firmy farmaceutyczne, wydające ogromne środki finansowe na badania kliniczne, były w sposób oczywisty niezainteresowane badaniami genetycznymi, które mogły wykluczyć z leczenia LTRA sporą grupę chorych.

W pracach, które zostały wykonane poza inspiracją firm, można jednak ocenić, w jakim kierunku powinny iść badania. Wskazują na to Lima i wsp. [21]. Ocenili polimorfizm genu *ALOX5-GG*, przy którym w konstelacji homozygotycznej skuteczność 6-miesięcznego leczenia montelukastem wynosiła 30%, w konstelacji GA — 5%, a AA — 1–2%. Różnica w polimorfizmie genu *ALOX5* może według tych badań zmniejszać lub zwiększać ryzyko zaostrzeń astmy podczas leczenia montelukastem. Zróżnicowane oddziaływanie na LTRA może również wynikać z wariantu syntazy LTC_4 [24, 25].

Polimorfizm genu dla syntazy LTC_4 odgrywa również dużą rolę w oddziaływaniu na leczenie LTRA. Konstelacja LTC_4S A-444C promotora SNP wiązała się z 80-procentową redukcją zaostrzeń w trakcie leczenia montelukastem, natomiast w konstelacji innej nie zaobserwowano tego [24].

W ostatnim okresie zwrócono uwagę na polimorfizm genu *TBA2R* w odniesieniu do leczenia LTRA [23].

Mimo licznych badań genetycznych nie udało się skonstruować systemu, który mógłby według odpowiedniego wzoru genetycznego ustalać pozytywną lub negatywną odpowiedź na leczenie LTRA.

Przeciętny lekarz nie jest w stanie ocenić tych zawiłości genetycznych, ale nie ulega wątpliwości, że pewien odsetek chorych nie będzie odpowiadać na terapię LTRA z powodów genetycznych, ale zdecydowanie będzie on większy niż 5%, które sugerują wyniki badań w Łodzi [18].

Leki modyfikujące receptory leukotrienowe wywołują pomijane lub niezauważalne objawy uboczne

Zespół Churga-Strauss (ZCS) opisano w 1951 roku [26]. Rozpoznaje się go najczęściej na podstawie następujących kryteriów *American College of Rheumatology* [27]:

- astma;
- eozynofilia powyżej 10% (we wzorze odsetkowym krwinek białych);
- mono- lub polineuropatia;
- zwiewne nacieki płucne;
- zmiany w zatokach obocznych nosa;
- pozanaczyniowa eozynofilia w biopsji.

Zespół Churga-Strauss jest rozpoznawany, gdy stwierdza się 4 z 6 wymienionych objawów. Zespół ten jest rzadki i występuje u około 3/1 000 000/rok [28].

Na astmę choruje około 5% dorosłych osób, co oznacza, że u astmatyków może wystąpić z częstotścią 47/1 000 000/rok [29]. W Polsce około 2 miliony osób choruje na astmę, więc szanse na ujawnienie ZCS mogą się pojawić u 9 osób na rok.

Przegląd piśmiennictwa dotyczący ZCS opracowali w 2005 roku Tworek i Kuna [30], kończąc go stwierdzeniem, że nie udowodniono związku ZCS z leczeniem LTRA, z czym trudno się zgodzić, ale od 2005 roku w związku z pogłębianiem wiadomości w tym zakresie wspomnianą zależność jednak udowodniono. Przeciętny lekarz ma niewielkie szanse, aby „spotkać” chorego z ZCS, ale powinien o tym wiedzieć. W 2002 roku w ośrodku krakowskim Świerczyński i wsp. [31] opisali ten zespół związany z leczeniem montelukastem.

Hausner i wsp. [32] zebrali prawdopodobnie wszystkie przypadki ZCS z terenu Niemiec i Francji w latach 1999–2003. Na 78 chorych 20 przyjmowało montelukast. Średnia wieku wynosiła 53 lata i nie było wśród nich dzieci. Po odpowiednim postępowaniu leczniczym (odstawienie montelukastu i włączeniu doustnych GKS) wszyscy chorzy przeżyli. Do objawów zaobserwowanych u tych chorych, obok wysokiej eozynofili, należy zaliczyć: astmę przed wystąpieniem ZCS (97%), polipy nosa (62%), *sinusitis* (36%), eozynofilowe *alveolitis* (36%), nacieki płucne (63%), *polineuritis* (64%), zajęcie serca (38%), zajęcie skóry (33%), zajęcie stawów (15%), *glomerulonephritis* (10%).

Dzięki tak dużej liczbie chorych ustalono wskaźnik ryzyka pojawienia się ZCS po 3-miesięcznym leczeniu montelukastem na 4,5-krotnie większy niż przewidywany. Około 50% wspomnianych chorych nie przyjmowało doustnych kortykosteroidów przed wystąpieniem zespołu.

Pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu Churga-Strauss tłumaczono w różny sposób:

- zdjęcie maski zespołu (*unmasking theory*). Teoria ta zakładała, że ZCS wystąpił po zmniejszeniu lub odstawieniu steroidów doustnych, które go maskowały [33]. Była to teoria wygodna dla producentów LTRA, lecz wkrótce okazało się, że zespół ten występuje u astmatyków, którzy nigdy nie byli leczeni doustnymi steroidami;
- teoria pogorszenia choroby, która istniała wcześniej, lecz stosowanie LTRA nie mogło zmienić jej przebiegu [33];
- teoria przyczynowa zakładająca, że LTRA wywołują odczyn alergiczny, ale jest to nieprawdopodobne, ponieważ mają one różną strukturę chemiczną;
- teoria LTB_4 . Z uwagi na to, że LTRA nie działają na LTB_4 , który jest czynnikiem chemotaktycznym dla eozynofili i neutrofilów, uzyskuje on przewagę nad innymi leukotrienami i wytwarza IL-6, IL-1, TNF- α , dlatego występują burzliwe objawy zespołu i naciekanie narządów. Teoria owa wyklucza tego typu działa-

nie ziletonu, który, jak wiadomo, hamuje 5-LO, a więc również LTB₄.

Pagnoux i wsp. [34] opracowali zestawienie ZCS na podstawie danych piśmiennictwa, analizując przebieg choroby 34 chorych. W 10 przypadkach chorzy nie stosowali doustnych ani systemowych GKS [35].

Liczba opisanych przypadków ZCS zwiększa się z biegiem lat w miarę wzrostu stosowania LTRA [36]. W pracy Hausera i wsp. [32] podano, że w 1999 roku zarejestrowano 1 przypadek, w 2001 roku — 10, a w latach 2002–2003 — 24 przypadki. Do 2004 roku odnotowano ponad 100 przypadków ZCS związanych z leczeniem LTRA, głównie montelukastem [34]. W obronie LTRA, jako czynnika wywołującego ZCS bez udziału doustnych GKS, wystąpili Lipworth i Wilson [37], sugerując, że mogło dojść do niego wskutek wchłaniania się WGKS i w konsekwencji ich działania ogólnie ustrojowego. Jest to nieco karkołomna, trudna do zaakceptowania koncepcja. Nie ulega wątpliwości, że LTRA mogą wywołać ZCS, co zupełnie pomijają niektóre krajowe publikacje [2].

Inne objawy uboczne leków modyfikujących receptory leukotrienowe

U dorosłych osób działania niepożądane są różnorodne, ale mieszczą się wśród stwierdzanych przy podawaniu placebo [38]. U dzieci powyżej 2. roku życia jedynie u 3,5% leczonych przerwano leczenie z ich powodu [39]. U młodszych dzieci w wieku 6–24 miesięcy częściej występowały objawy uboczne (40,6%), głównie biegunki [40], dlatego trudno zgodzić się ze stwierdzeniem, że „we wszystkich doniesieniach dotyczących inhibitorów LT jest podkreślane ich bezpieczeństwo i dobra tolerancja zarówno u dorosłych, jak i u dzieci” [2].

Znacznie poważniejszym problemem były doniesienia o większej częstości depresji, myśli samobójczych i samobójstw, które mogły się wiązać ze stosowaniem montelukastu. W związku z tym US FDA [41] 27 marca 2008 roku opublikowała na stronach internetowych ostrzeżenie i zamiar przebadania tego problemu bez sugestii odstawiania leku. Wyniki badań US FDA będą dostępne za 9 miesięcy.

Leki modyfikujące receptory leukotrienowe — niesłusznie promowane jako leki konkurencyjne w stosunku do wziewnych glikokortykosteroidów

Wpływ LTRA na zjawiska patofizjologiczne w klinicznym obrazie astmy.

Przyjmuje się, że LTRA umiarkowanie rozkurczają oskrzela, zmniejszają nadreaktywność oskrzeli, co w sumie zmniejsza częstotliwość zaostrzeń astmy i poprawia jakość życia chorych. Ważne jest to, w jakim stopniu i u jakiego odsetka chorych obserwuje się te zjawiska. Do wielu badań, które prowadzono w celu oceny skuteczności LTRA, można mieć zastrzeżenia:

- przeprowadzono mało badań typu *responders-non-responders* (posługiwano się raczej średnimi wartościami);
- chorych, którzy zrezygnowali z badania (*drops out*), nie traktowano jako tych, którym leczenie nie pomogło, nie oceniano ich;
- obejmowano badaniami dzieci poniżej 5. roku życia, u których rozpoznanie astmy jest trudne lub niemożliwe;
- większość badań z zastosowaniem LTRA (głównie montelukastu) była sponsorowana przez firmy farmaceutyczne (głównie MSD), lecz były również duże opracowania „niezależne” [15, 42, 43–45].

Wziewne glikokortykosteroidy czy leki modyfikujące receptory leukotrienowe?

Najostroźniejszy pogląd zwolenników LTRA jest następujący — LTRA są alternatywą dla WGKS. Krańcowym poglądem jest to, że mogą one zastąpić te ostatnie, jako lek z wyboru. Autor niniejszego artykułu nie zgadza się z tymi poglądami i postara się to udowodnić, przedstawiając odmienne założenia.

Założenie 1

Wziewne glikokortykosteroidy zapewniają lepszą kontrolę astmy [13, 43], bardziej niż LTRA poprawiają wskaźniki spirometryczne [13, 15] i częściej zmniejszają liczbę zaostrzeń [13, 33].

Zalecenia *Global Initiative for Asthma* (GINA 2007) wskazują, że „LTRA są na ogół mniej skuteczne niż WGKS w małych dawkach i u chorych już przyjmujących WGKS nie mogą ich zastąpić bez ryzyka utraty kontroli astmy”.

W badaniu przeprowadzonym przez *American Lung Association Asthma Research Center* [42] wykazano, że u 30% leczonych montelukast nie przyniósł oczekiwaną (*treatment failure*).

Porównując 3 grupy leków stosowanych w astmie: flutikazon, formoterol i montelukast przez 6 tygodni, Jenkins i wsp. [44] ocenili montelukast (wpływ natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej [FEV₁, *forced expiratory volume in one second*] i nadreaktywność oskrzeli) jako lek o najmniejszej skuteczności. W badaniu tym wykazano, że w długotrwałym leczeniu montelukast

charakteryzował się mniejszą skutecznością niż formoterol. W innym badaniu oceniającym wyniki 4-tygodniowego leczenia montelukastem tylko u 1 na 17 badanych zaobserwowano wzrost FEV₁ o 7,5% [44].

Założenie 2

Leki modyfikujące receptory leukotrienowe nie mogą zastąpić wziewnych glikokortykosteroidów.

W trakcie leczenia astmy niekontrolowanej samymi WGKS powstaje problem, czy podwoić dawkę WGKS, czy dodać LTRA.

Na podstawie metaanalizy Ducharme [46], który z 376 doniesień wybrał 13 (tylko tyle spełniało kryteria EBM), uznał, że nie należy dodawać LTRA do stosowanej dawki WGKS, tylko tę ostatnią podwoić. Nieprzestrzeganie tej zasady może prowadzić do utraty kontroli astmy. Poglądy te potwierdzają badania Gokula i wsp. [47].

Grupa krajowych ekspertów, powołując się na zalecenia GINA 2006 [48], bez bezspornych dowodów EBM zaleciła dziwny sposób postępowania: „jeżeli dziecko z astmą o łagodnym nasileniu, otrzymujące wziewne kortykosteroidy w małej dawce, w ostatnim okresie 3–6 miesięcy nie miało zaostrzeń wymagających podawania kortykosteroidów doustnych, można zastosować Singulair, zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów. Jeżeli przez okres 3–6 miesięcy udaje się utrzymać kontrolę astmy przy użyciu terapii złożonej z wziewnego glikokortykosteroidu, można podjąć próbę odstawienia wziewnego glikokortykosteroidu i utrzymania chorego na terapii *singulair*”. Jest to podejście błędne i należałoby je sprostować.

Założenie 3

Lek modyfikujący receptory leukotrienowe jako lek dodany do WGKS jest mniej skuteczny niż długodziałający β_2 -agonista i (prawdopodobnie) również mała dawka teofiliny.

W problemach terapii dodanej (*add on*) jest dużo rozbieżności i dlatego autor niniejszego artykułu opiera się na wyważonych zaleceniach GINA 2007 [43], cytując: „Leki przeciwleukotrienowe są mniej skuteczne od długodziałających β_2 -mimetyków wziewnych w terapii skojarzonej”. Podstawą tego stwierdzenia były badania oparte na kryteriach EBM. Tendencja do zastępowania długodziałających β_2 -mimetyków przez LTRA była dosyć popularna po opublikowaniu przez US FDA zagrożeń stosowania tych pierwszych opartych na wątpliwych kryteriach dowodowych.

W ostatnim okresie zaznaczył się renesans teofiliny jako leczenia wspomagającego GKS. Demp-

sey i wsp. [49] wykazali, że przeciwzapalny efekt zafirlukastu był taki sam jak teofiliny jedynie wówczas, kiedy chorych równocześnie leczono WGKS.

Założenie 4

Leki modyfikujące receptory leukotrienowe w pediatrii będą nadużywane.

Montelukast jest zarejestrowany do stosowania u dzieci powyżej 2 lat. Oznacza to, że lekarzami, którzy będą szeroko go stosować, są pediatrzy. Ostatnia wersja zaleceń GINA sugeruje (bez podania piśmiennictwa) możliwość stosowania LTRA w astmie sporadycznej zaostrzonej zakażeniem wirusowym. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań, a przy tym rozpoznawanie astmy u dzieci w wieku poniżej 5 lat jest utrudnione i być może będzie to tylko leczenie dziecka ze świszczącym oddechem.

Argumentacja, że LTRA należy stosować u dzieci, które nie potrafią przyjmować leków wziewnych lub nie życzą sobie tego ich rodzice [48, 50], jest mało uzasadnione i wynika z oportunistu edukacyjnego. Autor niniejszego artykułu obawia się, że przy tak szerokich wskazaniach do stosowania LTRA w pediatrii wytworzy się sytuacja, która miała miejsce w erze kromonów. Dzieci będą leczone latami bez logicznego uzasadnienia, tym bardziej, że leczenie to jest niepomernie prostsze niż leczenie kromonami.

Założenie 5

Należy oceniać skuteczność leków modyfikujących receptory leukotrienowe dla uniknięcia tak zwanego *overtreatment*. Słowo *overtreatment*, które pochodzi z języka angielskiego, nie ma odpowiednika w języku polskim i oznacza leczenie zbędne.

Jak lekarz praktyk może ocenić skuteczność leczenia LTRA? Przed rozpoczęciem leczenia należy określić wyjściowy stan zdrowia chorego na astmę: spirometria, wskazana eozynofilia krwi, nadreaktywność oskrzeli, test kontroli astmy (jest to najmniej kłopotliwy i skuteczny test). Stosowanie LTRA jako leku dodanego prowadzi się przez miesiąc (jedno opakowanie leku) i planuje się wizytę za 2 miesiące z powtórzeniem badań wykonanych na wstępie po miesięcznym okresie bez LTRA (okres „wymycia” — *wash out period*). Wówczas, uwzględniając ocenę chorego, podejmuje się decyzję, czy leczenie LTRA należy kontynuować.

Sytuacje szczególne w astmie

Nie ulega żadnej wątpliwości, że z uwagi na polimorfizm genowy oddziaływanie na LTRA będzie zróżnicowane. Na razie nie można określić

genotypu *responders, non-responders*. Rozpoczęcie leczenia będzie kryło niezamierzony błąd, a ocena skutków stanie się czysto kliniczna.

Niektóre zalecenia międzynarodowe *PRACTicing ALLergology* (PRAKTALL-50) i opracowania kliniczne wskazują na skuteczność LTRA w powysiłkowym skurczu oskrzeli i tak zwanej astmie aspirynowej.

Powysiłkowy skurcz oskrzeli

Dużo prac poświęcono montelukastowi w zapobieganiu powysiłkowemu skurczowi oskrzeli (PSO). Prawie 90% chorych na astmę reaguje skurczem oskrzeli na wysiłek fizyczny. Taki stan występuje najczęściej kilka minut (średnio 6 min) po wysiłku i może trwać około 60 minut [51].

W odróżnieniu od pracy Mastelarz i wsp. [51], w której dokładnie opisano badanie wysiłkowe, praca Stelmach i wsp. [52] nie ułatwia prześledzenia poprawności wykonania próby wysiłkowej (a wiadomo, że u dzieci wysiłek na bieżni sprawia problemy), ponieważ opisano ją jako wykonaną „według standardowej metody”, co nie jest przekonujące. Okazało się, że montelukast okazał się bardziej skuteczny w zapobieganiu PSO niż montelukast + budesonid, co jest trudne do wytłumaczenia, a może wynikać ze zbyt małej grupy badanych i sporej grupy, która nie ukończyła badania (59 na 150 osób).

Wyniki wielu badań sugerowały, że LTRA zapobiega PSO. Problem stanowi dawka i czas od podania leku i jego wpływ na zmiany FEV₁. Głównie badano długotrwałe leczenie LTRA i porównano go z salmeterolem i budesonidem. Uzyskano duży rozrzut wyników. Jednorazowa dawka montelukastu redukuje powysiłkowy spadek FEV₁ po 2 godzinach od podania, a efekt ten utrzymuje się jeszcze 8 godzin [53, 54].

W innym badaniu wykazano, że montelukast w dawce pojedynczej nie zapobiegał PSO u dzieci, natomiast 2-dniowe leczenie było już skuteczne [55]. Wyniki badań Mastelarz i wsp. [51] wykazały, że pojedyncza dawka nie zapobiega PSO u 63% chorych (u których występował bez leku), a oddziaływanie to jest identyczne u chorych z astmą aspirynową lub u chorych tolerujących kwas acetylosalicylowy. Autorzy słusznie wnioskują, że „antagoniści leukotrienów skutecznie zapobiegają powysiłkowemu skurczowi oskrzeli u wielu, lecz nie u wszystkich chorych”.

Z badania Kempa i wsp. [55] wynika, że montelukast nie blokuje całkowicie PSO, lecz go redukuje u 31–59% w odróżnieniu od salbutamolu, który blokuje go całkowicie po 20 minutach od inhalacji, a efekt ten trwa około 4 godzin.

Salbutamol przed wysiłkiem jest lekiem z wyboru w zwalczaniu PSO, inne leki mają znaczenie drugorzędne.

Astma aspirynowa

Wprowadzenie na rynek leków PLT blokujących syntezę lub uwalnianie LT, które są kluczem do astmy aspirynowej, stwarzało nadzieję, że będą to leki z wyboru w tym typie astmy. Wczesne prace zdawały się to potwierdzać [12, 56], co znalazło odbicie w międzynarodowych zaleceniach (GINA 2007 [45]), ale pracach Mastelarz i wsp. z grupy Szczeklika [57] i innych [19] nie potwierdzono większej skuteczności LTRA u chorych na astmę aspirynową w porównaniu z astmą z tolerancją kwasu acetylosalicylowego. Nie ulega więc wątpliwości, że LTRA nie są szczególnie wskazane w terapii astmy aspirynowej, co (ostrożnie jednak) zaleca GINA 2007 [43]: „Chorzy, którzy dobrze oddziałują na LTRA, mogą być nimi leczeni”.

Piśmiennictwo

1. Droszcz W. Epitafium dla kromonów? *Lekarz* 2005; 3: 32–34.
2. Kaczmarek J., Kuna P. Leki antyleukotrienne jako alternatywa dla niskich dawek steroidów wziewnych w leczeniu astmy łagodnej u dzieci. *Terapia* 2008; 16: 23–31.
3. Wytyczne PTH i PTF dotyczące postępowania w astmie oskrzelowej. Raport Panelu ekspertów, kwiecień 2006.
4. Gryglewski R.J., Panczenko B., Korbut R. i wsp. Corticosteroids inhibit prostaglandin release from perfused mesenteric blood vessels of rabbit and from perfused lungs of sensitized Guinea pig. *Prostaglandins* 1975; 10: 243–355.
5. Sotito E., De Caterina R., Giannesi D. i wsp. Studies on the induction of lipocortin-1 by glucocorticoids. *Ann. Ist Super Sanita* 1993; 29: 391–394.
6. Barnes P.J. How corticosteroids control inflammation, Quintiles Price Lecture. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 148: 245–254.
7. Dworski R., Fitzgerald G.A., Oates J. i wsp. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1994; 149: 453–454.
8. Sano A., Munoz M.N., Sano H. i wsp. Inhibition of cPLA2 translocation and leukotriene C4 secretion by fluticasone propionate in exogenously activated human eosinophils. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1903–1909.
9. Peters-Golden M., Thebert P. Inhibition by methylprednisolone of zymosan — induced leukotriene synthesis in alveolar macrophages. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1987; 135: 1020–1026.
10. Osterhoff Y., Overbeck S.E., Douma K. i wsp. Lower leukotriene C-4 levels in bronchoalveolar lavage fluid of asthmatic subjects after 2.5 years of inhaled corticosteroid therapy. *Mediat. Inflamm.* 1995; 4: 426–430.
11. Grzanka A., Rozdział 4. Genetyka astmy i molekularne podstawy działania leków stosowanych w astmie. W: Droszcz W. *Astma*. PZWL, Warszawa 2005.
12. Dahlen S.E., Niżankowska E., Szczeklika A. i wsp. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin intolerant asthmatics. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1187–1194.
13. Malmstrom K., Rodrigues-Gomez G., Guerra J. i wsp. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. *Ann. Int. Med.* 1999; 130: 487–495.
14. Israel E., Chervinsky P., Friedman B. Effect of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 847–854.
15. Szeffler S.J., Philips B.R., Martinez F.D. i wsp. Characterisation of within-subjects responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 233–242.
16. Bleeker E.R., Welch M.J., Weinstein S.F. i wsp. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the

- treatment of persistent asthma. *J. All. Clin. Immunol.* 2000; 105: 1123–1129.
17. Barnes N., Thomas M., Price D., Tate H. The national montelukast survey. *J. All. Clin. Immunol.* 2005; 115: 47–54.
 18. Bocheńska-Marciniak M., Kupczyk M., Kuna P. Wpływ montelukastu na objawy choroby u pacjentów z łagodną i umiarkowaną astmą przewlekłą: wyniki Nieinterwencyjnego Badania Obserwacyjnego. *Alergia, Astma, Immunol.* 2004; 9: 154–154.
 19. Robinson D.S., Campbell D., Barnes P.J. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma, a randomised double-blind placebo controlled trial. *Lancet* 2000; 357: 2007–2011.
 20. Drazen J.M., Yandava C.N., Dube L. i wsp. Pharmacogenetic association between ALOX-5 promotor genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat. Genet.* 1999; 22: 168–170.
 21. Lima J., Zhang S., Grant A., Shao L. i wsp. Influence of leukotriene pathway polymorphism on response to montelukast in asthma. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2006; 173: 379–385.
 22. Curie G.P., Lee D. Uncertain biological relevance of polymorphism of leukotriene C4 synthase in asthma. *J. All. Clin. Immunol.* 2005; 115: 205.
 23. Kim J.H., Lee H.B., Jin H.S. TBXA2R gene polymorphism and responsiveness to leukotriene receptor antagonist in children with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2008; 38: 51–54.
 24. Sampson A.P., Siddiqui S., Buchanan D. i wsp. Variant LTC4 synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. *Thorax* 2000 (supl. 2); 55: S28–S31.
 25. Sanak M., Sampson A.B. Biosynthesis of cysteinyl leukotriens in aspirin intolerant asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 306–313.
 26. Churg J. Straus, allergic granulomatosis, allergic angitis and peri-arteritis nodosa. *Am. J. Path.* 1951; 27: 227–301.
 27. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T. i wsp. The American College of Rheumatology 1990 criteria of Churg-Strauss Syndrome (allergic granulomatosis and angitis). *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1094–1100.
 28. Canron M., Beynon H.L. Churg-Strauss Syndrome. *Thorax* 2000; 55: 870–877.
 29. Loughlin J.E., Cole J.A., Rotmat K.J. Prevalence of serious eosinophilia and incidence of Churg-Strauss Syndrome in a cohort of asthma patients. *Ann. Allergy, Asthma, Immunol.* 2002; 88: 314–325.
 30. Tworek D., Kuna P. Związek między zespołem Churg-Strauss a lekami antyleukotriennymi. *Merk. Lek.* 2005; XIX: 202–205.
 31. Świerczyński M., Mastalerz L., Niżankowska-Mogrelnicka E. A case report of Churg-Strauss Syndrome and montelukast therapy. *Int. Rev. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 8: 9.
 32. Hauser T., Mahr A., Metzger C. i wsp. The leukotriene antagonist montelukast and risk of Churg-Strauss Syndrome: a case crossover study, thorax, bm, com on April 2008, 1–14.
 33. Garcia-Markos L., Schuster A., Perez-Yarza E.G. *Drug Saf.* 2003; 26: 483–518.
 34. Pagnoux C., Guipain P., Hauser T. i wsp. Churg-Strauss Syndrome and leukotriene modifying agents. *Clin. Pulm. Med.* 2004; 11: 349–354.
 35. Green R.L., Vaoynis A.G. Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients, not receiving systemic steroid treatment. *Lancet* 1999; 353: 275–276.
 36. Wechster M.E., Garpenstad E., Flier S.R. i wsp. Pulmonary infiltrates, eosinophilia and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279: 455–457.
 37. Lipworth B., Wilson A. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2001; 56: 805–806.
 38. Bjermer L. Montelukast w leczeniu astmy jako choroby ogólnoustrojowej (tłumaczenie). *Expert Rev. Immunol.* 2005; 3: 325–326.
 39. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 43: 529–533.
 40. Migoya E., Kearns G.L., Hartford A. Pharmacokinetics of montelukast in asthmatic patients 6–24 month old. *J. Clin. Pharmacol.* 2004; 44: 487–494.
 41. FDA investigates possible suicide risk link with montelukast, FDA, Home Page.
 42. The American Lung Association Asthma Research Center. Randomised comparison of strategies for deducing treatment in mild persistent asthma. *NEJM* 2007; 356: 2027–2034.
 43. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Aktualizacja 2007. *Med. Prakt. Wyd. Specj.* 1/2008.
 44. Jenkins C.R., Then F.C.K., Wheatley J.R. i wsp. Traditional and patient-centered outcomes with three classes of asthma medication. *Eur. Resp. J.* 2005; 26: 36–44.
 45. Motuschi P., Modino C., Koch P. i wsp. Effect of leukotriene receptor antagonist on exhaled leukotriene E4 and prostanoids in children with asthma. *H. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 347–353.
 46. Ducharme F. Anti-leukotrienes as add-on to the therapy to inhaled corticosteroids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *BMJ* 2002; 324: 1545–1548.
 47. Gokul C., Mathew J., Singh M. Treatment of 400 µg of inhaled budesonide vs 200 µg inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate asthma: randomised controlled trial. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 347–401.
 48. Stanowiska ekspertów w sprawie zmiany wskazania do stosowania preparatu Singulair 4 i Singulair 5 (montelukast sodu MSD), 2007. Materiał grantu edukacyjnego MSI).
 49. Dempsey O., Fowler S., Wilson A. i wsp. Effect of adding either a leukotriene receptor antagonist or low — close theophylline to low or medium dose of inhaled corticosteroid in patients with persistent asthma. *Chest* 2002; 122: 155–159.
 50. Bacherier L.B., Boner A., Carlsen K. i wsp. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTAL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 3–34.
 51. Mastalerz L., Gawlewicz-Mroccka A., Niżankowska E. Protection against exercise induced bronchoconstriction by montelukast in aspirin sensitive and aspirin — tolerant patients with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 1360–1365.
 52. Stelmach I., Grzelewski T., Majak P. i wsp. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise — included bronchoconstriction. *An. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 383–389.
 53. Adelroth E., Inman M.D., Summers E. i wsp. prolonged protection against exercise — included bronchoconstriction by leukotriene D4 receptor antagonist cinalukast. *J. All. Clin. Immunol.* 1997; 99: 210–215.
 54. Robuschi M., Riva E., Fucella L.M. i wsp. Prevention of exercise induced bronchoconstriction by new leukotriene antagonist (SK&F104 353). *Am. Rev. Resp. Dis.* 1992; 145: 1285–1288.
 55. Kemp J., Dockhorn R., Shapiro G. i wsp. Montelukast one daily inhibits exercise — included bronchoconstriction 6 to 14 years old children. *J. Ped.* 1998; 133: 424–428.
 56. Szczeklik A., Niżankowska E., Sanak M. i wsp. Leukotrienes and antileukotriene drugs in bronchial asthma with special reference to aspirin intolerance. *Eur. Resp. Rev.* 2000; 10: 280–282.
 57. Mastalerz L., Niżankowska E., Sanak M. i wsp. Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist. *Eur. J. Clin. Invest* 2002; 32: 949–955.