

Vliv montelukastu na léčbu astma bronchiale u dětských pacientů s celoroční alergickou rýmou

BARTOŠÍKOVÁ L.¹, NEČAS J.¹, BARTOŠÍK T.², PAVLÍK M.², FRÁŇA P.³, FRÁŇA L.⁴

¹Univerzita Palackého Olomouc, Lékařská fakulta, Ústav fyziologie

²Fakultní nemocnice U sv. Anny v Brně, Anesteziologicko-resuscitační klinika

³Fakultní nemocnice U sv. Anny v Brně, II. interní klinika

⁴Alergologická a imunologická ambulance, Velké Meziříčí

Došlo: 15. července 2008 / Přijato: 20. srpna 2008

SOUHRN

Vliv montelukastu na léčbu astma bronchiale u dětských pacientů s celoroční alergickou rýmou

Antileukotrieny představují skupinu léků, která se uplatňuje v léčbě astma bronchiale a alergické rýmy. Jedním ze skupiny léků blokujících cysteinyl-leukotrienový receptor je montelukast. Jde o specifického antagonistu leukotrienových receptorů se silným protizánětlivým účinkem, který je podáván perorálně. V naší studii jsme sledovali účinnost a bezpečnost léčby montelukastem, který byl podáván 1× denně večer v dávce 5mg po dobu 4 měsíců u souboru 30 dětí s diagnózou lehké perzistující astma bronchiale s akcentací potíží po zátěži a celoroční alergickou rýmou. Výsledky studie ukazují na významný pozitivní efekt podávaného preparátu. Zaznamenali jsme signifikantní zlepšení hodnot FEV₁ i PEF, statisticky významně poklesl i výskyt denních a nočních symptomů onemocnění, signifikantně se snížila spotřeba krátkodobě působících β_2 -sympatomimetik. Nebyl zaznamenán výskyt nežádoucích účinků.

Klíčová slova: antileukotrieny – montelukast – astma bronchiale – alergická rýma

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 221–224

SUMMARY

Effect of montelukast on the treatment of asthma bronchiale in pediatric patients with perennial allergic rhinitis

Antileukotrienes represent a group of medicaments used in the treatment of bronchial asthma and allergic rhinitis. Montelukast is a drug belonging to the group of medicaments blocking leukotriene receptors (Cys-LT 1 receptor). It is a specific leukotriene receptor antagonist with strong anti-inflammatory effects designed for oral administration. The study monitors the effectiveness and safety of the treatment with montelukast, administered once a day in the evening in 5mg dose, over a 4-month period, to a group of children with the diagnosis of mild persistent bronchial asthma with deterioration of problems after exercise and with perennial allergic rhinitis. The results of the study demonstrate significant positive effects of the preparation used. A significant improvement of FEV₁ and PEF values was registered, as well as a statistically significant remission of both day and nocturnal symptoms of the disease and significantly lower consumption of short-acting β_2 -sympathomimetics. No adverse effects were observed.

Key words: antileukotrienes – montelukast – bronchial asthma – allergic rhinitis

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 221–224

Má

Adresa pro korespondenci:

MUDr. PharmDr. Lenka Bartošíková, Ph.D.
Ústav fyziologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
e-mail: bartosil@tunw.upol.cz

Úvod

Antileukotrieny představují novou skupinu léků, která se uplatňuje v léčbě průduškového astmatu. Jejich terapeutický efekt spočívá buď v blokádě syntézy leukotrienů, nebo v blokádě receptorů pro leukotrieny. Významný je receptor Cys-LT₁ pro tzv. „cysteinyl leukotrieny“ (LTC₄, LTD₄, LTE₄), který je lokalizován na buňkách hladkého svalstva, na eozinofilech a na dalších buňkách. Leukotrieny se uplatňují v časně alergické reakci jako velmi účinné bronchokonstrikční agens, ale i v pozdní alergické reakci, neboť mají chemotaktickou aktivitu vůči eozinofilům, působí i na proliferaci buněk hladkého svalstva, epitelálních buněk a fibroblastů. Antileukotrieny jsou indikovány v preventivní léčbě astmatu perzistujícího lehkého, středně těžkého i těžkého. Jsou přínosem zejména v léčbě aspirin-senzitivního astmatu, byl také prokázán významný efekt v prevenci pozátěžového bronchospazmu ¹⁾.

Jedním ze skupiny léků blokujících cysteinyl-leukotrienový receptor je montelukast. Jde o specifického antagonistu leukotrienových receptorů se silným protizánětlivým účinkem ²⁾. Montelukast je podáván perorálně, 1× denně, je celkem jedno, jestli před nebo po jídle, jeho efekt trvá 24 hodin a nebyly zatím popsány vedlejší účinky. Z těchto důvodů je vhodný zvláště pro pacienty dětského věku, pro jejich lepší compliance. Další výhodou je, že u dlouhodobé léčby antileukotrieny obecně nebyl pozorován vznik tolerance a jejich účinnost ani po dlouhodobém podávání neklesá ^{3, 4)}.

V poslední době se diskutuje možný efekt antagonistů cysteinyl-leukotrienových receptorů v terapii sezonní a celoroční alergické rýmy u pacientů s chronickým astma bronchiale ⁵⁾. Ukazuje se, že cysteinyl-leukotrienové receptory lokalizované v nazální mukóze, hrají důležitou roli v patogenezi alergické rýmy. Cysteinyl-leukotrienový antagonisté (např. montelukast) zmírňují její příznaky po aplikaci. Místem jejich účinku jsou především cévní stěna, infiltrované leukocyty, jako žírné buňky, eosinofily a makrofágy ⁶⁾.

Cílem studie bylo získat a vyhodnotit informace o účinnosti přidání montelukastu ke stávající léčbě astmatických pacientů s celoroční alergickou rýmou a zároveň u jedinců s nedostatečnou kontrolou denních a nočních symptomů onemocnění.

POKUSNÁ ČÁST

Metodika

Montelukast byl podáván 1× denně večer v dávce 5 mg, po dobu 3 měsíců, u souboru 30 dětí s diagnózou lehké perzistující astma bronchiale s akcentací potíží po zátěži a s celoroční alergickou rýmou. Průměrný věk souboru byl 10,67 ± 2,38 roku. Byly sledovány hodnoty plicních funkcí – jednovteřinové usilovné výdechové kapacity (FEV₁) a vrcholové výdechové rychlosti (PEF), změny ve výskytu denních (tíže na hrudi, kašel, pískoty, dušnost) a nočních (probuzení, kašel, pískoty,

dušnost) symptomů onemocnění a dále údaje o nutnosti použití záchranné medikace bronchodilatancii s rychlým nástupem účinku (RABA). Rovněž byl sledován případný výskyt nežádoucích účinků po aplikaci montelukastu.

Pro zpracování dat jsme využili tabulkový procesor Microsoft Excel, statistické zhodnocení jsme provedli párovým t-testem, hladiny významnosti $p \leq 0,05$ byly hodnoceny jako statisticky významné.

VÝSLEDKY

Výsledky studie jsou prezentovány v tabulkách 1, 2 a 3 a ukazují na významný pozitivní efekt podávaného preparátu.

Zaznamenali jsme signifikantní zlepšení hodnot FEV₁ i PEF. U parametru FEV₁ se signifikantně zvýšila ($p \leq 0,05$), a to o 21,5 %, podobně jako PEF, o 19,7 % oproti vstupním hodnotám.

Výskyt denních i nočních symptomů onemocnění ($p \leq 0,01$) u všech sledovaných ukazatelů významně poklesl, a to prakticky na nulovou hodnotu. Výjimkou byl sledovaný denní symptom kašel, který se objevoval u 5 pacientů i po 3 měsících léčby.

Signifikantně ($p \leq 0,01$) se snížila spotřeba krátkodobě působících β_2 -sympatomimetik a celkově se zlepšila kvalita života dětských astmatiků.

U žádného pacienta ze sledovaného souboru nebyl zaznamenán výskyt nežádoucích účinků.

DISKUZE

Astma bronchiale se vyskytuje ve všech zemích světa bez ohledu na stupeň jejich rozvoje. Prevalence astmatu, zvláště mezi dětmi, za posledních 20 let vzrůstá. Odhaduje se, že v současné době trpí astmatem 300 milionů obyvatel naší planety. Astma je častějším onemocněním v zemích více ekonomicky rozvinutých. Definice nemoci úzce souvisí s její patofyziologií. Astma je, bez ohledu na jeho tíži, chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest. Zánět je spojen s bronchiální hyperreaktivitou, obstrukcí a příznaky ⁷⁻¹⁰⁾.

Astma je nemoc s variabilními projevy, tíží i průběhem, a to jak interindividuálně, tak v průběhu času i intraindividuálně. V současné době jde o nevléčitelné onemocnění, ale dobře léčitelné. Pouze u 5 % pacientů se setkáváme s označením astma obtížně léčitelné ¹¹⁾.

Hlavním cílem léčby je dostat astma pod plnou kontrolu. Základními články řetězce úspěšného zvládnutí astmatu jsou správná a včasná diagnóza včetně správného určení tíže astmatu, včasná a účinná léčba a její nepřetržité monitorování, nefarmakologická prevence a v neposlední řadě správná compliance a zvláště u dětských a adolescentních pacientů adherence. Toto závisí na ochotě pacientů řídit se instrukcemi lékařů a na dodr-

Tab. 1. Změny hodnot plicních funkcí FEV₁ a PEF

Sledovaná funkce	vstupní hodnota ± SD	po 3 měsících terapie ± SD
FEV ₁ (l)	1,91 ± 0,49	2,32 ± 0,62 *
PEF (l/s)	4,27 ± 0,94	5,11 ± 1,10 *

* p ≤ 0,05 vstupní hodnota vs. po 3 měsících terapie

Tab. 2. Změny ve výskytu denních a nočních symptomů onemocnění

Denní symptomy (počet dnů v týdnu)	vstupní hodnota ± SD	po 3 měsících terapie ± SD
tíže na hrudi	2,47 ± 0,52	0,00 ± 0,00**
kašel	3,27 ± 0,59	0,33 ± 0,49**
pískoty	2,60 ± 0,51	0,00 ± 0,00**
dušnost	2,73 ± 0,46	0,00 ± 0,00**
Noční symptomy (počet dnů v týdnu)		
probuzení	0,93 ± 0,26	0,00 ± 0,00**
kašel	1,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00**
pískoty	1,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00**
dušnost	1,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00**

** p ≤ 0,01 vstupní hodnota vs. po 3 měsících terapie

Tab. 3. Změny v použití záchranné medikace RABA

Sledovaná medikace	vstupní hodnota ± SD	po 3 měsících terapie ± SD
RABA (počet dnů v týdnu)	2,73 ± 0,46	0,00 ± 0,00**
RABA (celkový počet dávek)	2,73 ± 0,46	0,00 ± 0,00**

** p ≤ 0,01 vstupní hodnota vs. po 3 měsících terapie

žování léčebného plánu. Horší adherence bývá právě u lehkých forem astmatu¹²⁾, adherenci zhoršují i složitá schémata podávání léčiv – týká se to především frekventního dávkování, používání několika inhalačních systémů. Adherenci dále zhoršují obavy z nežádoucích účinků léků, zapomnětlivost či špatná komunikace mezi lékařem, pacientem a jeho rodinou¹³⁾.

Především u dětského astmatu se vyžaduje časné nasazení preventivní léčby zánětu dolních cest dýchacích, aby se předešlo poškození plic a udržela se v průběhu času jejich optimální funkce. Hlavními představiteli preventivních antiastmatik, která jsou indikována již od lehké formy perzistujícího astmatu a celosvětově nejužívanější chronickou preventivní léčbou, jsou inhalační kortikosteroidy^{10, 11, 14)}. Nadějnou skupinou pro preventivní léčbu lehké perzistující formy astmatu s výraznou akcentací potíží po zátěži se staly antileukotrieny, rovněž i pro terapii středně těžké perzistující formy astma bronchiale v kombinaci s inhalačními kortikosteroidy, kdy současná aplikace antileukotrienů umožňuje snížit dávky inhalačních kortikosteroidů. Klinických úspěchů v terapii bylo zatím dosaženo hlavně s antagonisty Cys-LT receptorů.

Montelukast, jako hlavní představitel této skupiny, splňuje většinu požadavků na „ideální lék“, které v rámci terapie zlepšují jak complianci pacienta, tak, především u pacientů dětských, adherenci.

Montelukast v naší studii způsobil signifikantní zlepšení hodnot FEV₁ i PEF, statisticky významně poklesl výskyt sledovaných denních i nočních symptomů onemocnění. Rovněž se zmenšila potřeba inhalovat krátkodobě působící β₂-sympatomimetika. Nástup účinku montelukastu byl rychlý, léčebný efekt se projevil již 3. den od podání první dávky a léčebné působení přetrvávalo po celou dobu terapie. Montelukast byl dětskými pacienty všeobecně dobře snášen, u žádného z pacientů se nevykytly nežádoucí účinky. To nás opravňuje tvrdit, že preventivní léčba montelukastem je bezpečná a má příznivé klinické výsledky.

Shiraski⁶⁾ ve své studii označuje antagonisty Cys-LT receptorů za nadějně léky, a to především u pacientů s alergickou rýmou. Když uvážíme, že existuje mnoho astmatických pacientů, u nichž se setkáváme zároveň se všemi příznaky celoroční alergické rýmy, montelukast by mohl být lékem volby, a to především u pacientů s lehkým perzistujícím astma bronchiale.

Nayak a Langdon¹⁵⁾ ve své práci porovnali výsledky několika provedených studií, kdy byl hodnocen efekt montelukastu v léčbě sezonní nebo celoroční alergické rýmy u pacientů s nebo bez astma bronchiale. Zásadním výsledkem bylo zjištění, že u pacientů léčených montelukastem došlo k většímu zlepšení symptomů celoroční či sezonní rýmy než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Výsledek léčby montelukastem byl srovnatelný

s loratadinem, jeho efekt je však nižší než efekt intranazálně aplikovaného fluticason propionátu. U pacientů s astma bronchiale s komorbiditou alergická rýma vedla terapie montelukastem k signifikantnímu zlepšení v porovnání s placebem. Montelukast byl pacienty velmi dobře snášen a má vynikající léčebný profil.

Celoroční alergická rýma je často provázána poruchami spánku, může vést k somnolenci a únavě v průběhu dne. Studie Santose¹⁶⁾ sledovala vliv podávání montelukastu na redukci nazální kongesce a poruch bdělosti ve srovnání s placebem. Léčba montelukastem vedla u jím léčených pacientů k signifikantnímu poklesu denní somnolence a poruch bdělosti.

Ve svém review se Nayak¹⁷⁾ komplexně zabývá zhodnocením léčby montelukastem. Poukazuje na to, že montelukast je efektivním a velmi dobře tolerovaným lékem pro léčbu astma bronchiale a alergické rýmy, a to nejen u dětí, ale i u dospělých pacientů. Horní a dolní cesty dýchací totiž vykazují podobnou zánětlivou odpověď na provokaci alergenem. Výsledky mnoha klinických studií, které jsou shrnuty v jeho práci, ukazují na velmi dobrý efekt léčby montelukastem, a to nejen u pacientů s astma bronchiale, alergickou rýmou, ale i s jiným onemocněním.

ZÁVĚR

Cílený zásah antagonisty leukotrienových receptorů má své přednosti, a to je specifické ovlivnění bronchokonstrikční a vazokonstrikční účinnosti leukotrienů, k níž se přidává i podpůrný protizánětlivý účinek. Novou oblastí výzkumu bude jistě snaha o rozšíření jejich indi-

kací o další atopické formy onemocnění, jako jsou ekzém a chronická kopřivka, ale i u nealergických stavů – např. u revmatoidní artritidy.

LITERATURA

1. Turzík, J., Fuchs, M., Špičák, V.: Alergie, 2000; 2, 18–21.
2. Bartošíková, L., Fráňa, L., Nečas, J., Fráňa, P.: Klin. Imunol. Alergol, 2000; 3, 24–30.
3. Weiss, T. F., Chervinsky, P., Dockhorn, R. J. et al.: Arch. Intern. Med. 1998; 158, 1213–1220.
4. Leff, J. A., Busse, W. W., Pearlman, D. et al.: N. Engl. J. Med., 1998; 339, 147–152.
5. Busse, W. W., Casale, T. B., Dykewicz, M. S. et al.: Ann. Allergy Astma Immunol., 2006; 96, 60–68.
6. Shirasaki, H.: Exp. Opin. Ther. Targets, 2008; 12, 415–423.
7. Global strategy for asthma management and prevention. Global initiative for asthma. NHL-BI/WHO. NIH Publication No. 02-3659, 2002.
8. Globální strategie péče o astma a jeho prevenci. Eds. Špičák, V., Kašák, V., Pohunek, P. Jalna ČIPA: 2003; 200.
9. GINA Workshop Report – updated November 2003, .
10. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention – updated November 2003, .
11. Kašák, V., Pohunek, P.: Remedia, 2004; 14, 419–423.
12. Coult, J. A. P., Gibbon, N. A., Paton, J. Y.: Arch. Dis. Child., 1992; 67, 332–333.
13. Chapman, K. R., Walker, L., Cluley, S., Fabri, L.: Respir. Med., 2000; 94, 2–9.
14. Barnes, P. J.: Respir. Med., 2002; 96 (Suppl. A), S9–S15.
15. Nayak, A., Langdon, R. B.: Drugs, 2007; 67, 887–901.
16. Santos, C. B., Hanks, C., McCann, J. et al.: Allergy Astma. Proc., 2008; 29, 140–145.
17. Nayak, A.: Exp. Opin. Pharmacother., 2004; 5, 679–686.

Abstrakta z akcí ČFS v časopisu Česká a slovenská farmacie

Redakce časopisu Česká a slovenská farmacie nabízí možnost zveřejňovat limitované množství abstraktů z odborných akcí pořádaných Českou farmaceutickou společností, například symposií, seminářů, pracovních dnů apod.

Jednotlivá abstrakta (písmo Courier New, velikost 12, řádkování 2), by neměla přesáhnout 1 rukopisnou stranu formátu A4.

Počet abstraktů předem dohodnou předsedové příslušných sekcí, které akce pořádají, případně osoby zodpovědné za akce s redakcí časopisu, která poskytne i bližší informace.

Lze zveřejnit rovněž na internetových stránkách ČFS (www.cfs-cls.cz)

Kontakt:

doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD., vedoucí redaktor, Katedra farmaceutické technologie a kontroly léčiv IPVZ
100 05 Praha 10, Ruská 85, e-mail: komarek@ipvz.cz, tel.: 271 019 278