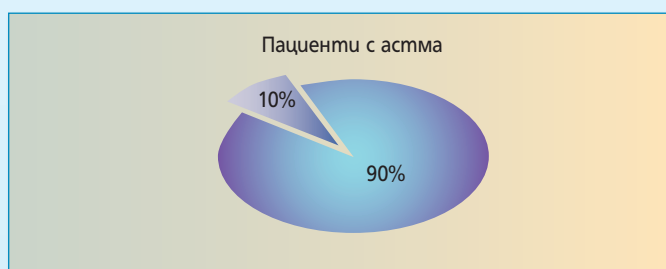


Мястото на антилевкотриените в лечението на бронхиалната обструкция, предизвикана от физическо усилие, при деца

Доц. Пенка Переновска

УМБАЛ „Александровска“

Експозицията на специфични отключващи фактори – алергени, физическо натоварване и студен въздух, често предизвиква периодични обостряния на персистиращата астма. Между 80 и 90% от пациентите с астма страдат от бронхиална обструкция, предизвикана от физическо усилие (БФУ) (фиг. 1).¹ Тя е сериозен проблем при деца, които често участват в непланирани активности.² Ежедневните дейности, както и социалната адаптация на тези пациенти са ограничени, което се отразява негативно върху тяхното балансирано физическо, психологическо и социално развитие.³ Въпреки че точният механизъм на БФУ не е напълно изяснен, широко се приема схващането, че осмотичните ефекти, свързани с повишената загуба на вода поради повишената дихателна активност при натоварване, предизвикват освобождаването на медиатори на възпалението. Според друга хипотеза водещите причини за БФУ са охлаждането и изсушаването на дихателните пътища, които предизвикват освобождаване на медиатори на възпалението: хистамин, неутрофилен хемотактичен фактор, цистеинил-левкотриени и простагландини.^{4, 5}



Фиг. 1. До 90% от пациентите имат симптоми, провокирани от физическа активност

Според препоръките на Глобалната инициатива за астма (GINA) за лечение на възрастни и деца на 5 години пациентите не трябва да избягват физическа активност, дори и когато тя отключва бронхиална обструкция. Симптомите могат да бъдат предотвратени чрез прием на бързодействащ бета₂-агонист (БДБА) преди натоварване. Като алтернативи са посочени левкотриенов рецепторен антагонист или кромон.⁶ Тези препоръки не отменят нуждата от терапия за контрол на възпалението при астма съгласно стъпаловидния подход на GINA, а са в допълнение към нея с цел контрол на очакваните симптоми преди планирано физическо натоварване.

Традиционният метод на избор за превенция на БФУ е използването на бета₂-агонист 10–15 минути преди тежко физическо натоварване. Този подход осигурява добра профилактика, но ползите траят само няколко часа, след което е необходимо повторно дозиране за защита от последствията при непланирани физически активности.⁷ Необходими са дългодействащи агенти за лечение на пациенти с астма, които имат чести епизоди на БФУ.

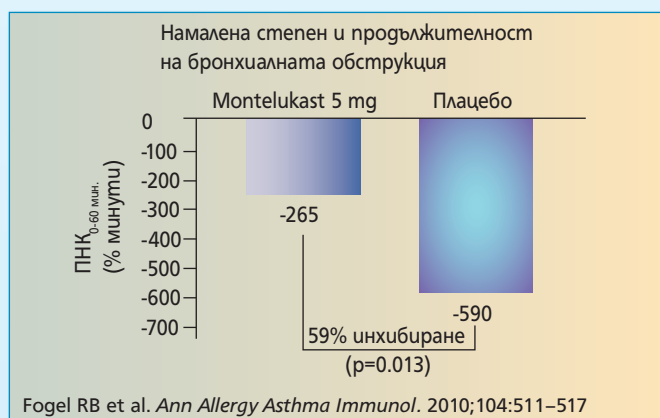
Левкотриените са познати медиатори на възпалението при астма. Те въздействат върху дихателните пътища, като намаляват цилиарната активност, увеличават мукусната секреция, увеличават венозната пропускливост и стимулират миграцията на еозинофили в лигавицата на дихателните пътища. Левкотриените C₄, D₄ и E₄, известни като бавно-реагираща субстанция на анафилаксията, са мощни бронхоконстриктори (1000 пъти по-мощен

ефект от този на хистамина).⁸⁻¹⁵ Налице са все повече доказателства, че цистеинил-левкотриените са най-важните медиатори на БФУ. При пациенти с астма след физическо усилие се наблюдава повишение на нивата на левкотриен E₄ в урината.¹⁶ Лечението с ЛТРА, каквито са монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст и циналукаст, доказано инхибира максималния бронхоконстрикторен отговор след физическо усилие и съкращава времето за възстановяване на нормалната белогробна функция. Въпреки че тези медикаменти защитават от БФУ в 50–80% от случаите, има разлика между протективните им ефекти.¹⁷ При възрастни приемът на монтелукаст предотвратява БФУ, като блокира ранния и късния бронхоконстрикторен отговор към антигенна стимулация и защитава от БФУ в края на дозовия интервал при еднократен дневен прием.¹⁸⁻²⁰

Монтелукаст е мощно перорално активно вещество с противовъзпалителни свойства, което значително подобрява параметрите на астматичното възпаление. Той се свързва с висок афинитет и селективност с рецептора CysLT₁, като инхибира физиологичните действия на левкотриените C₄, D₄ и E₄. При пациенти с астма монтелукаст води до потискане на цистеинил-левкотриеновите рецептори във въздухоносните пътища. Малки дози, от порядъка на 5 mg, водят до значителна блокада на LTD₄-индуцираната бронхиална обструкция. В клинични проучвания монтелукаст е ефективен при възрастни и педиатрични пациенти за профилактика и хронично лечение на астма (включително и за предотвратяване на дневната и нощната симптоматика), за лечение на пациенти с аспири-ндуцирана астма и за предотвратяване на предизвиканата от усилие бронхиална обструкция. Монтелукаст е ефективен самостоятелно или в комбинация с други лекарства, използвани за поддържащо лечение на хронична астма. Монтелукаст и инхалаторните кортикостероиди (ИКС) могат да се използват едновременно, с адитивни ефекти за контрол на астмата или за редуциране на дозата на инхалаторния кортикостероид, при запазване на клинична стабилност.²¹

Ефектът на монтелукаст за предотвратяване на БФУ е оценяван в редица изпитвания. В едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано кръстосано проучване с два периода (Kemp et al.²²) се оценява ефектът на монтелукаст (5 mg таблетки за гъвчене, приемани веднъж дневно вечер) спрямо плацебо върху БФУ в края на дозовия интервал при деца на възраст

от 6 до 14 години с астма. Включени са амбулаторни пациенти с анамнеза за астма и поне 20% понижение на форсирания експираторен обем за 1 секунда (ФЕО₁) след стандартизирано натоварване на бягаща пътека. Пациентите са приемали монтелукаст 5 mg таблетки за гъвчене или плацебо веднъж дневно вечер в продължение на два дни. Приблизително 20 до 24 часа след втората доза на съответното лечение във всеки период е проведено стандартизирано физическо натоварване – бягане на пътека с продължителност 6 минути. За втория период пациентите се кръстосват в другата терапевтична група, като двата периода на лечение са разделени от поне 4-дневен интервал. Крайните показатели за оценка на ефективността на монтелукаст са предпазва от БФУ 20 до 24 часа след дозиране са: площта наг кривата, която отразява процентната промяна на ФЕО₁ във времето спрямо стойностите преди физическо усилие за 60 минути (ПНК_{0-60'}); максималното процентно намаление на ФЕО₁ след физическо усилие спрямо изходните стойности и времето за възстановяване на ФЕО₁ в рамките на 5% от изходните стойности. Включени са 27 пациенти, от тях 25 са завършили проучването; отпадналите 2 пациенти са от плацебо-групата. Анализът на резултатите показва, че монтелукаст осигурява значима протекция срещу БФУ, оценена по ПНК_{0-60'} в сравнение с плацебо (P=0.013, 59% инхибиране) (фиг. 2). В групата на монтелукаст ФЕО₁ се понижава в значимо по-малък процент спрямо плацебо-групата (P=0.009). Времето за възстановяване до 5% от изходните стойности на ФЕО₁ преди физическо натоварване е по-кратко при пациентите на монтелукаст в сравнение с плацебо, въпреки че разликата не е статистически сигнификантна (P=0.079). Докладвани са 14 клинични нежелани реакции (8 в плацебо-групата и 6 в групата на монтелукаст). Всички те са



Фиг. 2. Намалена степен и продължителност на бронхиалната обструкция след лечение с монтелукаст, спрямо плацебо

били преходни и са отзвучали без допълнително лечение. В заключение, това проучване доказва протекцията срещу БФУ, която монтелукаст (5 mg таблетки за гъвчене) осигурява в края на дозовия интервал при деца на възраст от 6 до 14 години.

В друго проучване (Kim et al.²³) се оценяват ефектите на монтелукаст веднъж дневно върху БФУ и върху клиничните симптоми при деца с астма. Изпитването е рандомизирано, паралелно-групово и има за цел да сравни клиничния ефект на монтелукаст 5 mg p.o. веднъж дневно, приеман вечер преди лягане, с този на плацебо. Дизайнът включва 8 седмици двойно-сляп период на лечение с монтелукаст (период 1) и 8 седмици единично-сляп плацебо период на изчистване (период 2). 64 пациенти са започнали период 1:40 в групата на монтелукаст и 24 на плацебо. При всеки пациент е приложено физическо натоварване (8 минути свободно бягане на открито) преди и след 8 седмици терапия. През 2 период 28 от 40 пациенти в групата на монтелукаст са превключени сяпо на плацебо. Крайните показатели включват точкова оценка на астмата, максимално процентно понижение на FEO_1 спрямо изходните стойности и време за възстановяване на FEO_1 до 10% от изходните стойности. След 8 седмици лечение с монтелукаст точковата оценка на симптомите на астмата се подобрява сигнификантно (25.2 ± 8.1 vs. 18.3 ± 6.9 ; $P < 0.01$). Групата на монтелукаст показва сигнификантно подобрене и на останалите крайни показатели, докато плацебо-групата не показва значимо подобрене и по трите показателя.

След 8 седмици лечение с монтелукаст 28 пациенти са включени в кръстосаната част на проучването. При тези 28 пациенти 8-седмичното лечение с монтелукаст сигнификантно понижава точковата оценка на симптомите на астмата и подобриенето се запазва след превключване на плацебо за следващите 8 седмици (24.3 ± 8.2 преди монтелукаст срещу 17.8 ± 6.8 след 8 седмици лечение с монтелукаст, $P < 0.05$; срещу 17.7 ± 6.7 8 седмици след спиране на лечението, $P < 0.05$). Максималното процентно понижение на FEO_1 и времето за възстановяване също са се подобрили значимо и трайно през периода на активно лечение, като този ефект се запазва 8 седмици след спиране на лечението с монтелукаст. Тези резултати потвърждават твърдението, че монтелукаст осигурява трайна защита срещу БФУ при деца с астма. 8 седмици след спиране на лечението с монтелукаст всички крайни показатели остават трайно по-

добрени в кръстосаната фаза на проучването, което потвърждава дълготрайния бронхопротективен ефект на монтелукаст.

В едно от най-новите проучвания (Fogel RB, Rosario N. et al, 2010²⁴) в областта на БФУ се сравняват ефектите на 4-седмично лечение с монтелукаст или салметерол, добавени към инхалаторен флутиказон, при деца на възраст от 6 до 14 години с персистираща астма и БФУ. Изпитването оценява протективния ефект на двете молекули спрямо БФУ и отговора на пациентите към БДБА след физическо натоварване. Съгласно стъпаловидния подход на GINA това проучване сравнява две алтернативни терапевтични схеми за контролираща терапия, принадлежащи към трета стъпка на препоръките.⁶ В предишни проучвания, сравняващи монтелукаст и салметерол, дългодействащ бета-агонист (ДДБА), е установен сравним протективен ефект на двата медикамента след единична доза. Въпреки това, след продължителен прием на салметерол с или без едновременно приемане на инхалаторни кортикостероиди, е наблюдавано развитие на толеранс, което не е съобщавано за монтелукаст. В допълнение, продължителната употреба на салметерол е била асоциирана с намален отговор към спасителна терапия с бързодействащи бета-агонисти (БДБА) след физическо натоварване. Това не е наблюдавано при монтелукаст.

Проучването е многоцентрово, двойно-сляпо, двойно-маскирано, рандомизирано, кръстосано, състоящо се от 4-седмичен период на включване и два 4-седмични периода на активно лечение, разделени от двуседмичен период на отмиване. В проучването са включени момчета и момичета на възраст между 6 и 14 години с анамнеза за астма от поне една година, които са използвали ежедневно инхалаторни кортикостероиди за период от поне 8 седмици преди началото на изпитването. Критериите за рандомизация са били $FEO_1 \geq 70\%$ от прогнозираната стойност (на всяка визита по време на периода на включване) на фона на инхалаторен флутиказон, и БФУ, дефинирана като понижение на FEO_1 с поне 15% спрямо изходните стойности преди физическо натоварване.

Всички пациенти са приемали флутиказон, 50 μ g, 2 инхалации два пъти дневно, през целия период на изпитването (период на включване, активно лечение и периоди на отмиване). След 4-седмичен период на включване пациентите са рандомизирани в едно от двете рамена: монтелукаст и плацебо-салметерол или салметерол и плацебо-монтелукаст, за 4 седмици. След

2-седмичен период на изчистване пациентите са превключени в другото рамо. Монтелукаст 5 mg или плацебо са приемани вечер преди лягане; салметерол 50 μ g и плацебо са приемани сутрин и вечер. БДБА не са били прилагани поне 6 часа преди всяка визита.

Физическо натоварване – поне 6 минути бягане на пътека, с инхалиране на сух въздух със стайна температура, е приложено при всички пациенти по време на периода на включване и в края на всеки 4-седмичен период на лечение, 8 до 10 часа след сутрешната доза и 20 до 24 часа след вечерната доза на изследваното лекарство, близо до ефекта на най-ниската концентрация съответно на салметерол и монтелукаст. Спирометрия е проведена 20 и 5 минути преди физическото натоварване, веднага след него, както и 5, 10, 15 и 20 минути след това. Всички пациенти са получили инхалаторен БДБА (200 μ g) след спирометрията на 20 минута. FEO_1 след това е измерван на 5, 10, 15 и 30 минута след първото приложение на БДБА. Всички пациенти са приели втори път БДБА след спирометрията на 30 минута след първия прием; последното измерване на FEO_1 е проведено 30 минути след втория планиран прием на БДБА. Допълнителни инхалаторни или небулизирани БДБА са били разрешени при нужда.

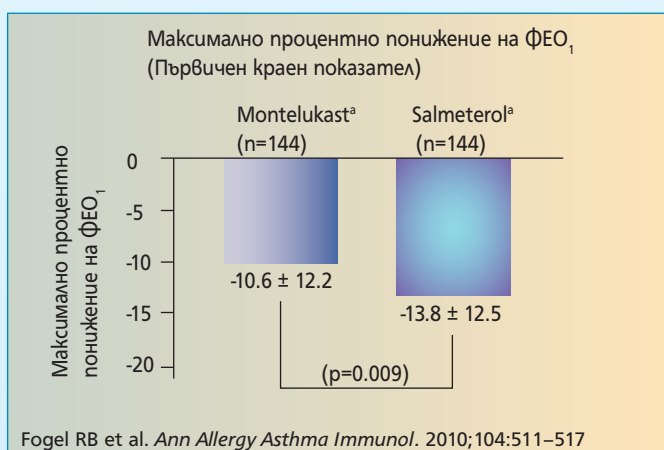
Първичен краен показател е бил максималният процент понижение на FEO_1 след физическо усилие и преди прием на БДБА. Ключови вторични крайни показатели включват площта под кривата през първите 20 минути след физическото натоварване, времето за възстановяване на FEO_1 до 5% от стойностите преди физическото усилие, максималната процентна промяна на FEO_1 след приложение на БДБА и средната процентна промяна на FEO_1 след приложение на БДБА спрямо изходните стойности преди физическо усилие.

Рандомизирани са 154 болни; 145 са завършили проучването. В анализа за оценка на ефикасността са включени 144 пациенти; в анализите за безопасност: 150 пациенти, които са получавали монтелукаст, и 150 пациенти, получавали салметерол. Двете рамена са изходно сравними по отношение на демографските показатели на пациентите.

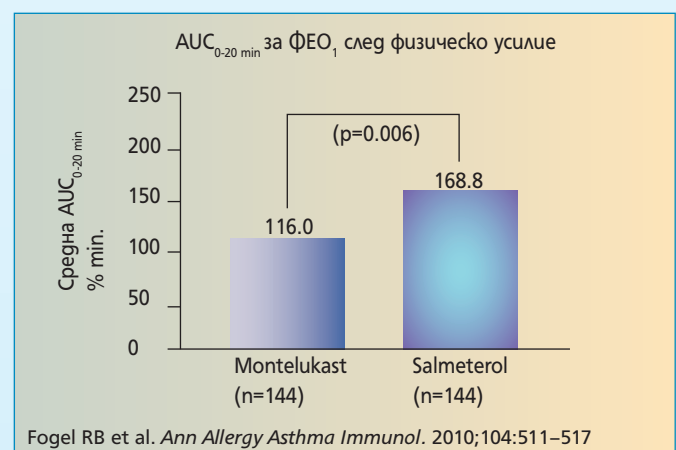
Анализът на резултатите от това изпитване показва, че монтелукаст сигнификантно превъзхожда салметерол (средно 10.6% срещу 13.8%; $P=0.009$) по отношение на първичния краен показател – максимално процентно понижение на FEO_1 и по отношение на средната процентна промяна на FEO_1 след физическо усилие (фиг. 3).

Резултатите от анализа по протокол относно максималната процентна промяна на FEO_1 са аналогични (средно 9.49% срещу 12.78%; $P=0.02$) с тези от пълния анализ. Монтелукаст осигурява също сигнификантно по-ефективна бронхопротекция от салметерол, както се вижда от по-малката площ под кривата (AUC_{0-20}) ($P=0.006$) (фиг. 4), и по-кратко време за възстановяване ($P=0.04$).

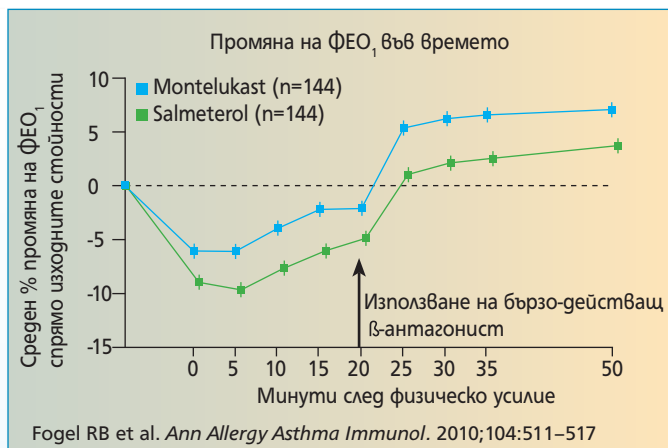
Отговорът към БДБА след физическо усилие е значимо ($P<0.001$) по-добър с монтелукаст в сравнение със салметерол, както се вижда от максималния процент FEO_1 спрямо прогнозния след първата употреба на БДБА (средно 103.1% срещу 100.9%) и средната процентна промяна на FEO_1 след първата употреба на БДБА (средно 6.5% срещу 2.7%), след втората употреба на БДБА (средно 8.4% срещу 5.1%) и след двете приложения на БДБА (средно 7.5% срещу 3.9%). Не е наблюдаван ефект на лечебния период (т.е. няма разлика в отговора в зависимост от реда на получаване на медикаментите). В това проучване както монтелукаст, така и салметерол са били като цяло с добра поносимост. В обоб-



Фиг. 3. Монтелукаст осигурява по-добра бронхопротекция след физическо усилие от салметерол



Фиг. 4. Монтелукаст намалява степента и продължителността на бронхиалната обструкция значимо по-ефективно от салметерол



Фиг. 5. Монтелукаст запазва бронхопротективния си ефект след физическо натоварване

щение, според резултатите от това изпитване, лечението с монтелукаст 5 mg веднъж дневно осигурява сигнификантно по-добра бронхопротекция срещу БФУ от салметерол 50 µg два пъти дневно, установено по крайните показатели максимално процентно понижение на ФЕО₁, АУС₀₋₂₀ и времето за възстановяване до 5% от изходните стойности преди физическо натоварване. В допълнение, отговорът към спасителна терапия с БДБА след физическо усилие е значимо по-добър с монтелукаст, отколкото със салметерол (фиг. 5).

Резултатите от това изпитване потвърждават данните от предишни проучвания с физическо натоварване при деца и възрастни, в които монтелукаст, сравнен с плацебо или с ДДБА, осигурява статистически и клинично значима превенция на БФУ след еднократен или продължителен прием. За разлика от ефекта на ДДБА, способността на монтелукаст да предотвратява клинично значимо влошаване на ФЕО₁ се запазва при продължителен прием, което предполага липса на тахифилаксия след продължително лечение с монтелукаст. При ДДБА е наблюдавано развитие на толеранс или загуба на бронхопротекция спрямо БФУ. Тази загуба на бронхопротекция изглежда е свързана с ефект, базиран на механизма, общ за инхалаторните бета-агонисти, и се предполага, че толерансът се дължи на индуцирана намалена чувствителност на рецептора поради продължителната употреба на бета-агонисти.

В заключение, резултатите от клиничните изпитвания показват, че монтелукаст осигурява протекция срещу БФУ както приложен самостоятелно,^{22,23} така и в комбинация с флутиказон, като тази защита превъзхожда резултатите, постигнати с добавяне на салметерол към флутиказон.²⁴ Пациентите на лечение с монтелукаст запазват отговора си към спасителна терапия с БДБА.²⁴

Литература

1. Gotshall RW. Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs* 2002; 62:1725–1739.
2. Milgrom H, Taussig LM. Keeping children with exercise-induced asthma active. *Pediatrics* 1999; 104:L1–L5.
3. Oseid S, Aas K. Exercise-induced asthma. *Allergy* 1978; 33:227–228.
4. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is... *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:453–459.
5. Randolph C. Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. *Curr Probl Pediatr* 1997; 27:53–77.
6. Global Initiative for Asthma, Pocket guide for asthma management and prevention (For adults and children older than 5 years), A pocket guide for physicians and nurses, updated 2010, www.ginasthma.com
7. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, MacFadden ER Jr. Comparative effects of long-acting b₂-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:500–506.
8. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. *N Engl J Med* 1990; 323:645–55.
9. Bisgaard H, Pedersen M. SRS-A leukotrienes decrease the activity of human respiratory cilia. *Clin Allergy* 1987; 17:95–103.
10. Marom Z, Shelhamer JH, Bach MK, Morton DR, Kaliner M. Slow-reacting substances, leukotrienes C₄ and D₄, increase the release of mucus from human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:449–51.
11. Joris I, Majno G, Corey EJ, Lewis RA. The mechanism of vascular leakage induced by leukotriene E₄. *Am J Pathol* 1987; 126:19–24.
12. Laitinen L, Laitinen A, Haahtela T, Spur B, Vilkkka V, Lee TH. Leukotriene E₄ and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet* 1993; 341:989–90.
13. Dahlén S-E, Hedqvist P, Hammarström S, Samuelsson B. Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. *Nature* 1980; 288:484–6.
14. Barnes NC, Piper PJ, Costello JF. Comparative effects of inhaled leukotriene C₄, leukotriene D₄, and histamine in normal human subjects. *Thorax* 1984; 39:500–4.
15. Smith LJ, Greenberger PA, Patterson R, Krell RD, Bernstein PR. The effect of inhaled leukotriene D₄ in humans. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:368–72.
16. Kikawa Y, Miyanomae T, Inoue Y, Saito M, Nakai A, Shigematsu Y. Urinary leukotriene E₄ after exercise challenge in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:1111–1119.
17. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, MacFadden ER Jr. Comparative effects of long-acting b₂-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:500–506.
18. Diamant Z, Timmers MC, v/d Veen H, De Smet M, Leff JA, Friedman BS, et al. Effect of oral montelukast (MK-0476), a potent leukotriene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses in asthmatic subjects [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:A346.
19. Reiss TF, Hill JB, Harman E, Zhang J, Tanaka WK, Bronsky E, et al. Increased urinary excretion of LTE₄ after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax* 1997; 52:1030–5.
20. Bronsky EA, Kemp JP, Zhang J, Guerreiro D, Reiss TF. Dose-related protection of exercise-induced bronchoconstriction by montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist, at the end of a once-daily dosing interval. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62:556–61.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.