



MESTO ANTILEUKOTRIENSKIH LEKOVA U TERAPIJI ASTME

THE ROLE OF ANTILEUKOTRIEN DRUGS IN
ASTHMA MANAGEMENT

Sanja Hromiš, Božidar Anđelić, Ivan Kopitović,
Slavica Obradović-Anđelić, Svetlana Jovanović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Novija saznanja o ulozi inflamacije u nastanku astme su otvorila nove mogućnosti u terapijskom pristupu ovoj bolesti. Značaj klasične terapije je neosporan, ali se sve više nameće potreba za uvođenjem novih lekova. Antileukotrijenski lekovi su visoko specifični i selektivni sa izrazito malo neželjenih efekata i vrlo "popularnom", peroralnom administracijom. Ostaje međutim, otvoreno pitanje odnosa efikasnosti-cene, a time i pristupačnost ovih lekova široj populaciji astma pacijenata.

Ključne reči: leukotrijeni, antileukotrienski lekovi, astma

SUMMARY

The latest knowledge on the role of inflammation for the development of asthma has made it possible for the new therapeutic modalities of the treatment approach to this disease to be applied. The standard medicamentous treatment is doubtlessly still important, but a necessity of finding new drugs is becoming increasingly evident. Antileukotiene drugs are highly specific and selective, producing really few side-effects, having an easy and popular oral administration. However, there still remains one open question to be solved - it is the relationship between the drug efficacy and price, that is the problem of the drug's availability to a larger number of asthmatic patients.

Key words: leukotrienes, anti-leukotriene drugs, asthma

Pneumon, 2006; Vol 43

Dr Sanja Hromiš, Marodićeva 23, Novi Sad

UVOD

Astma je poslednjih decenija prošlog veka pobudila veliko interesovanje medicinske ali i šire društvene javnosti. U svim delovima sveta se beleži alarmantni porast morbiditeta i mortaliteta, a najveća tendencija porasta je verifikovana u visokorazvijenim zemljama (1) gde se prevalenca kreće od 3-7% u odrasloj, a čak 7-10% u dečijoj populaciji (2). Prema podacima SZO (Svetske zdravstvene organizacije) 1997. godine je od astme bolovalo oko 150 miliona ljudi (3), procenjuje se da danas taj broj

iznosi preko 300 miliona dok se za 2025. godinu očekuje porast za čak 50%. Finansijska istraživanja sprovedena u visokorazvijenim zemljama pokazuju da se za astmu izdvaja oko 2% ukupnih zdravstvenih sredstava što je, primera radi, za SAD u 2001. godini iznosilo oko 12,7 biliona dolara godišnje (4,5). Od toga, direktni troškovi lečenja čine 58% dok čak 42% iznose troškovi nastali zbog smanjenja ili gubitka radne sposobnosti.

Premda je postignut značajan napredak u terapiji astme, istraživanja sprovedena na velikom uzorku pokazuju da kod alarmantnog broja pacije-

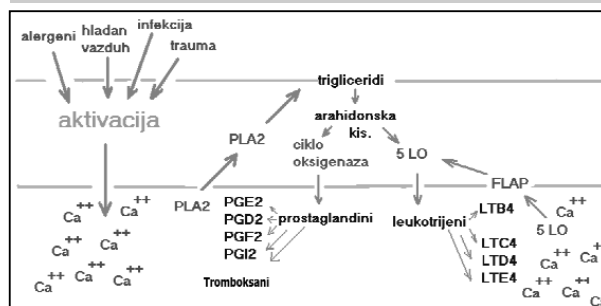
nata nije postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti. Postoji stalna potreba za unapređenjem terapijskih modaliteta što podrazumeva i uvođenje novih lekova. Antileukotrienski lekovi su prvi lekovi koji su mogli da ostvare značajne benefite delujući na samo jednu, specifičnu komponentu inflamatornog procesa.

Šta su leukotrieni?

Otkriće leukotriena se vezuje za rad *Kellawaya* i *Feldberga* 1940. godine (6). Oni su zapazili da alergijska provokacija zamorca senzibilisanih na ovalbumin dovodi do spore i produžene kontrakcije glatkih mišića disajnih puteva i intestinuma. Smatrali su da je za ovu reakciju odgovoran novi, do tada nepoznati medijator koga su nazvali spororeagujuća supstanca-SRS. Godine 1962. *Brocklehurst* je objavio podatke istraživanja po kojima alergijska provokacija osoba obolelih od astme dovodi do oslobađanja supstance sličnih kontraktilnih osobina. Autor je sugerisao značaj ovog, hemijski nepoznatog medijatora u razvoju alergijskih reakcija i dodelio mu naziv spororeagujuća supstanca anafilaksije SRS-A. Četrdesetak godina kasnije, 1979. godine otkriveno je da SRS-A-u čini grupa polinesaturisanih kiselina dobijenih lipooksigenacijom arahidonske kiseline (7). S obzirom da su prvi put identifikovani u leukocitima i da konjugovani trien čini njihovo zajedničko hemijsko poreklo (8) nazvani su leukotrieni (LT), a članovi njihove grupe označeni su velikim slovima abecede LTC₄, LTD₄ i LTE₄. Četvrti član ove grupe, različit po svojoj strukturi i dejstvu, nazvan je LTB₄.

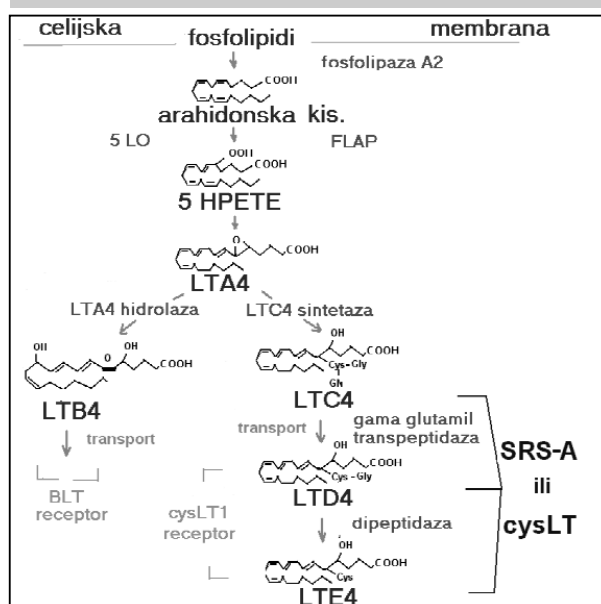
Leukotrijeni spadaju u grupu membranskih medijatora. Njihovo oslobađanje je uslovljeno aktivacijom efektnih ćelija uzrokovanog zapaljenjem, infekcijom i traumom. U aktiviranim ćelijama, preko niza kaskadnih procesa dolazi do naglog oslobađanja velike količine citosolnog kalcijuma, što neki autori smatraju inicijalnim korakom u sintezi svih eikosanoida pa i leukotriena (6). Naime, visoke koncentracije kalcijuma omogućavaju prelazak citosolnih fosfolipaznih enzima, u prvom redu fosfolipaze A₂ (PLA-2) u ćelijsku membranu. Aktivirana membranska PLA-2 selektivno odvaja arahidonsku kiselinu, polaznu tačku za sintezu eikosanoida. Oslobodena arahidonska kiselina podleže oksidaciji pod dejstvom dva enzimska sistema: lipooksigenaznog (LO) koji dovodi do stvaranja leukotriena (LT) i ciklooksigenaznog koji dovodi do stvaranja tromboksana i prostaglandina (TXA i PG) (Shema 1).

Shema 1. Oslobađanje eikosanoida



Za sintezu leukotriena neophodno je prisustva enzima 5-lipooksigenaze (5-LO), koji se u uslovima visokih koncentracija kalcijuma takođe premešta u ćelijsku membranu i jednog transmembranskog proteina pod nazivom 5-lipooksigenaza aktivirajući protein (FLAP). U njihovom prisustvu se u oslobodenu arahidonsku kiselinu unosi hidroperoksidna grupa pri čemu nastaje 5-hidroperoksieikosatetraenoinska kiselina (5-HPETE), a odmah zatim i nestabilni intermedijarni oblik LTA₄. Dalja sudbina LTA₄ zavisi od vrste ćelije i njenih specifičnih enzimskih sistema. Ukoliko u ćeliji dominira LTC₄ sintetaza, LTA₄ se konjuguje sa glutationom i nastaje LTC₄ (9). LTC₄ se zatim preko specifičnog transmembranskog transportera premešta u ekstracelularni prostor, gde u prisustvu gama-glutamil transpeptidaze nastaje LTD₄. Nadalje se LTD₄ nalazi pod dejstvom dipeptidaze koja dovodi do njegovog cepanja i stvaranja najstabilnijeg LTE₄. LTC₄, LTD₄ i LTE₄ ranije poznati kao SRS-A, u svojoj strukturi sadrže cisteinski molekul pa se nazivaju još i cisteinil ili cys-LT. Ukoliko je ćelija bogata LTA₄ hidrolazom nastaje dihidroksidni derivat arahidonske kiseline LTB₄ (Shema 2).

Shema 2. Sinteza leukotriena



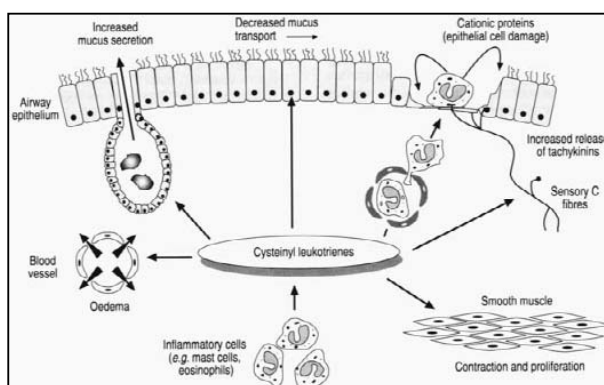
Jedine ćelije koje poseduju pun enzimski potencijal za proizvodnju cysLT iz sopstvene fosfolipidne membrane su eozinofilni i bazofilni leukociti i mastociti tj. ćelije koje dominiraju u alergijskom imunom odgovoru. Alveolarni makrofagi, neutrofilni leukociti i monociti proizvode značajno veće količine LTB₄. Trombociti sadrže LTC₄ sintetazu, ali ne sadrže 5-LO, te oni mogu metabolisati samo LTA₄ dobijen transcelularnim metabolizmom iz neutrofilnih leukocita. Sličan mehanizam postoji između neutrofilnih leukocita i endotelnih ćelija.

Dejstvo leukotriena

Cisteinil leukotrieni (cysLT) ostvaruju značajne i multiple efekte u astmi.

Bronhokonstriktorni efekti CysLT imaju sposobnost da dovedu do snažne kontrakcije glatke muskulature bronha. Ovaj efekat se beleži ne samo kod astmatičara već i kod zdravih osoba. Bronhokonstrikcija nastala dejstvom LTC₄ i LTD₄ je oko 1.000 puta potentnija od histaminske i oko 10.000 puta potentnija od metaholinske (10). Najmanju bronhokonstriktornu moć, oko 40-60 puta potentniju od histamina ima LTE₄ koji sa druge strane, ima znatno duže dejstvo. Ovaj efekat cysLT se ispoljava u centralnim i perifernim disajnim putevima, za razliku od histamina koji uglavnom zahvata periferne disajne puteve.

Nebrohokonstriktorni efekti Cys LT dovode do kontrakcije postkapilarnih venula krvnih sudova pluća što omogućava ektravazaciju plazme i razvoj edema sluznice. Stimulacijom mukusnih žlezda oni pospešuju mukusnu hipersekreciju, stvaranje mukusnih čepova i dovode do smanjenja mukocilijarnog klirensa. LT imaju i snažan hemotaksični efekat prvenstveno na eozinofile, ali i druge zapaljenske ćelije. Eozinofilni katjonski protein (ECP) i ostali enzimi dovode do oštećenja epitela disajnih puteva. Deskvamacijom epitela smanjuje se ekscitatorni prag za senzorne nerve prema različitim stimulansima kao što su zagađen vazduh, duvan, ozon i sl. Zbog toga, izlaganje ovim stimulansima dovodi do izrazitog kašlja što inicira oslobađanje tahikina (supstanca P i neurokinin A) iz završetaka senzornih nerava i vodi do razvoja neurogene inflamacije i sledstvenog bronhospazma (11). Dugotrajni efekti LT se ogledaju u hiperplaziji peharastih i glatko mišićnih ćelija, krvnih sudova, stvaranju kolagena, subepitelnom fibroziranju što vodi do izmene arhitektonike i elastičnosti disajnih puteva (12) (Slika 1).



Slika 1. Nebrohokonstriktorni efekti dejstva cys-leukotriena

*Preuzeto iz: Rodger I W. Leukotrienes, asthma, and the pre-clinical science of montelukast. Eur Respir Review 1998, 8; 358-360.

Povećanje bronhijalne hiperreaktivnosti. Bronhijalna hiperreaktivnost predstavlja osnovnu patofiziološku odliku astme. Kod zdravih osoba inhalacija bronhokonstriktornih doza LTD₄ dovodi do povećanja bronhijalne hiperreaktivnosti prema metaholinu. Povećanje hiperreaktivnosti dostiže svoj maksimum za 7 dana i održava se oko 3 nedelje (11). U astmatičnih osoba provokacija bronhokonstriktornim dozama LT dovodi do četvorostrukog povećanja bronhijalnog odgovora na dejstvo histamina. Povećanje se može porediti sa povećanjem nastalim nakon provokacije alergenima.

Uloga LTB₄ još uvek je nedovoljno jasna. Dokazano je da LTB₄ povećava neutrofilnu hemotaksiju, preživljavanje neutrofila, neutrofilno-endotelnu interakciju i omogućava oslobađanje neutrofilnih medijatora, enzima i superoksida (13). Ipak, inhibicijom LTB₄ upotrebom enzimskih inhibitora i specifičnih receptorskih antagonista nisu ostvareni značajni benefiti u kontroli astme.

Leukotrienski receptori

Leukotrieni ostvaruju svoje efekte preko površinskih G-proteinskih receptora. Dosadašnjim istraživanjima su identifikovana dva tipa cisteinil leukotrienskih receptora, cysLT1 i cysLT2. CysLT2 receptor je otkriven na endotelnim i glatkomišićnim ćelijama krvnih sudova pluća, ali je njegova biološka uloga još uvek nejasna. Nasuprot tome, cysLT1 receptor je široko rasprostranjen. Smatra se da se preko ovog receptora ostvaruju sva dejstva cys LT obzirom da postoji visoka stereospecifičnost za LTD₄, uz to LTC₄ se biokonvertuje u LTD₄ dok se LTE₄ vezuje za receptor koji je identičan receptoru za LTD₄.

LTB4 deluje preko posebnog receptora, nazvanog BLT receptor.

Oslobađanje leukotriena u astmi

Merenjem nivoa LTB4 i LTC4 u bronhoalveolarnom lavatu (BAL-u) dokazano je povećano oslobađanje leukotriena kod osoba sa atopijskom konstitucijom bez klinički manifestne bolesti (16). Alergijska provokacija ovih osoba dovodi do porasta LTB4 i LTC4 u BAL-u u roku od 5 min, dok se urinarni nivo LTE4 povećava unutar 2-4 sata tj. u toku rane astmatične reakcije (17). Međutim, nije nađena pozitivna korelacija između veličine ovog porasta i stepena bronhoopstrukcije. Povećan nivo urinarnog LTE4 u toku rane astmatične reakcije je nađen kod većine ali ne i kod svih astma pacijenata. Kod astmatičara sa snažnim i brzim odgovorom na bronhodilatatornu terapiju beleže se znatno više vrednosti LTE4, pa se smatra da je spazam glatke muskulature bronha najvećim delom nastao pod dejstvom LT. Kod sporijih reaktora registrovana bronhoopstrukcija je najverovatnije većim delom uzrokovana edemom sluznice, nakupljanjem mukusa i infiltracijom zapaljenskih ćelija. U toku kasne astmatične reakcije nije zabeležen signifikantniji rast nivoa urinarnog LTE4, ali je primećeno da se kod osoba sa teškom reakcijom često mere prolongirano visoke vrednosti.

Fizički napor kod velikog broja, naročito mlađih astma pacijenata dovodi do reaktivnog spazma glatke muskulature bronha. Mišljenja o ulozi eikosanoidnih medijatora, u naporom indukovanoj bronhoopstrukciji još uvek su kontraverzna. Danas se uglavnom pominju dve hipoteze kojima se pokušava patogenetski objasniti mehanizam njihovog nastanka. Prema vodećoj hipotezi, fizički napor dovodi do gubitka toplote i hlađenja sluznice bronha sa rebound hiperemijom u bronhijalnoj sluznici i reaktivnim bronhospazmom (18). Alternativna teorija navodi kao uzrok bronhospazma gubitak tečnosti i sušenje disajnih puteva što dovodi do hiperosmolarne degranulacije mastocita i oslobađanja medijatora. Studije koje su merile nivoe LT u toku i nakon fizičkog napora su dale generalno konfliktne rezultate. Iako pojedini autori navode da je izokapnijska hiperventilacija, koja se smatra ekvivalentom fizičkog napora, praćena povećanjem nivoa LTB4 i cysLT u BAL-u većina autora nije uspela da ih detektuje. Uprkos tome, farmakološke studije sugerišu da lekovi koji inhibiraju dejstvo leukotriena daju dobre rezultate u lečenju ovog oblika astme.

CysLT igraju značajnu ulogu u patogenezi aspirin-indukovane astme. Premda postoje prekla-

panja, dokazano je da je urinarni nivo LTE4 kod aspirin senzitivnih pacijenata signifikantno viši u odnosu na ostale astma pacijente (19). U toku aspirinske provokacije dolazi do četvorostrukog porasta urinarnog LTE4 (20), a postoje i studije koje sugerišu da njihov nivo korelira sa težinom respiratornog odgovora (21). Aspirinska provokacija je praćena i porastom LTC4 u krvi i bronhoalveolarnom lavatu (BAL).

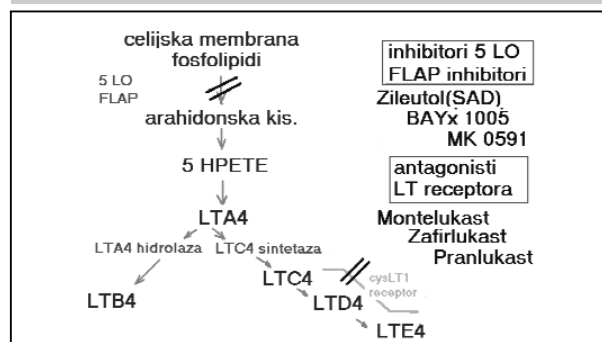
Antileukotrieni

Antileukotrienski lekovi spadaju u grupu tzv. kontrolnih anti-astma lekova. Uzimajući u obzir činjenicu da leukotrieni nastaju složenim kaskadnim mehanizmom uz prisustvo velikog broja različitih enzima, teoretski gledano inhibicija njihovog dejstva moguća je inhibicijom bilo kog enzima koji učestvuje u njihovoj biosintezi. Međutim, do danas je, uspešna inhibicija ostvarena samo blokadom 5-LO i FLAP-a ili blokadom LT receptora.

Inhibitori enzima 5-LO i FLAP inhibitori. Direktni inhibitor enzima 5-LO; Zileuton (Leutrol kompanije Abbott) je jedini komercijalno dostupan inhibitor leukotrijena. Nalazi u širokoj primeni samo u SAD-u. Inhibitori FLAP indirektno inaktiviraju 5-LO i nisu dostupni za široku primenu. Predstavnici ove grupe, MK-0591 (kompanije Merck) i BAY X1005 pokazuju kliničku efikasnost, ali manju od Zileutona (17).

Antagonisti leukotrijenskih receptora blokiraju cysLT1 receptre delujući samo na cysLT i to najvećim delom na LTD4. Prva generacija ovih lekova je imala malu kliničku efikasnost, verovarno zbog male potentnosti ili niske specifičnosti, dok je druga generacija oko 200 puta potentnija i visoko specifična. Osnovni predstavnici ove grupe su Pranlukast (ONON kompanije Ono Pharmaceuticals), Zafirlukast (Accolate kompanije Zeneca) i Montelukast (Singulair kompanije Merck). Zafirlukast i Montelukast se široko primenjuju u mnogim zemljama Evrope, dok je Pranlukast dostupan samo u Japanu i Koreji (Shema 3).

Shema 3. Antileukotrienski lekovi



Dosadašnja istraživanja nisu dala ubedljive dokaze da inhibicija biosinteze leukotriena ima bilo kakve prednosti u odnosu na blokadu cysLT1 receptora.

Kliničke studije

Placebom kontrolisane kliničke studije su pokazale da ne postoji signifikantna razlika u dejstvu antagonista leukotrienskih receptora (ALTR) i enzimskih inhibitora (22,23). Pacijenti koji su uzimali Zileutron (22), Zafirlukast (23) i Montelukast (24) imali su signifikantno bolju kontrolu astme u smislu povećanja bazalnog FEV₁ (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi), smanjenja PEF1 (vršni ekspirirajumski protok) varijabiliteta, noćnih simptoma, akutnih egzacerbacija kao i manju potrebu za korišćenjem kratkododelujućih β_2 agonista.

Monoterapija antagonistima leukotrienskih receptora nije dala dobre rezultate u lečenju blage, intremitentne astme. Pokazalo se međutim, da kombinacija Montelukasta sa Loratadinom, visoko selektivnim histaminskim H₁-receptorskim antagonistom, dovodi do signifikantnog poboljšanja bazalnog FEV₁, smanjene upotrebe kratkododelujućih β_2 agonista, smanjenja noćnih simptoma i PEF1 varijabiliteta (26). Istraživanje sprovedeno na 229 astma-pacijenata pokazalo je da kombinacija ova dva leka poboljšava subjektivne i objektivne parametre astma kontrole. Puni efekat terapije je postignut unutar prvog dana, nije bilo razvoja tahifilazije, a oba leka su se dobro tolerisala (26).

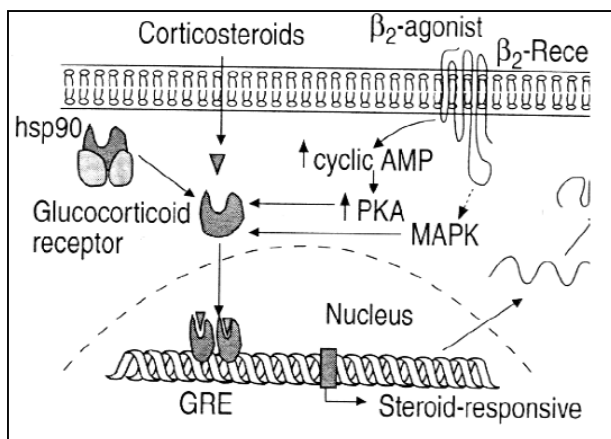
Astma izazvana naporom. Placebom kontrolisane, dvostruko slepe studije su pokazale da upotreba ALTR dovodi do signifikantno manjeg pada FEV₁ u toku i nakon fizičkog napora (27,28). U studiji sa 197 astma pacijenata tretiranih Montelukastom i Salmeterolom, signifikantno bolje vrednosti FEV₁ u toku i dva sata nakon fizičkog napora dobijene su u grupi tretiranoj Montelukastom. Važno je istaći da u ovoj grupi pacijenata nije došlo do razvoja tahifilaksije ni nakon 8 nedelja terapije. Nažalost, ne postoje veće komparativne studije kojima se može proceniti efikasnost antileukotriena u odnosu na kratkododelujuće β_2 -agoniste.

Aspirinska astma. Uzimajući u obzir patogenezu razvoja bronhoopstrukcije nakon primene aspirina i drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova, mnogu autori su smatrali da će antileukotrienski lekovi imati presudnu ulogu u lečenju ovog oblika astme. Placebom kontrolisane studije kod aspirin senzitivnih pacijenata pokazale su da terapija sa ALTR dovodi do signifikantnog poboljšanja FEV₁, PEF1 varijabiliteta, smanjenja noćnih simp-

toma i manje upotrebe kratkododelujućih β_2 agonista. Međutim, kliničke studije nisu dale tako ohrabrujuće rezultate. U jednoj velikoj studiji radena je aspirinska provokacija senzitivnih pacijenata prethodno tretiranih Montelukastom. Pokazalo se da je, uprkos prethodnoj terapiji nazo-okularne tegobe osetilo 90% ispitanika, dok se astmatična reakcija ispoljila kod 40% ispitanika (29). Slične rezultate su objavili i drugi autori što sugeriše da ALT pokazuju varijabilnu efikasnost u prevenciji aspirin indukovane astme (30).

Kod pacijenata sa blagom, perzistentnom astmom prvi lek izbora su inhalatorni kortikosteroidi (ICS) dok su antileukotrieni pominjani kao mogući alternativni lekovi. Istraživanja većine autora pokazuju da lečenje malim dozama ICS obezbeđuje signifikantno bolju kontrolu astma simptoma i poboljšanje plućne funkcije u odnosu na terapiju ALTR (31,32). Tretman sa Fluticasonom u poređenju sa Montelukastom i Zafirlukastom bio je udružen sa smanjenim rizikom od hospitalizacija i akutnih egzacerbacija bolesti (33), a pacijenti lečeni ALTR su zahtevali češće povećanje doze leka ili dodatak ICS. Međutim, postoje i drugačiji rezultati. Marehama je u devetomesečnoj studiji upoređivao efekte dobijene sa 10mg Montelukasta u odnosu na 400mcg/dan Beclomethasona i utvrdio da su kod obe grupe lekova dnevni *score* simptomi i upotreba kratko-dodelujućih β_2 -agonista bili slični (24). U 6-nedeljnoj randomiziranoj dvostruko-slepoj studiji sprovedenoj od strane Baumgartnera i kolega (34) upoređivana je efikasnost 10 mg Montelukasta sa 200 mcg Beclomethasona. Prekalapanje u odnosu na kontrolu astma simptoma je bilo u 89% slučajeva, a u pogledu FEV₁ čak u 96%. Oba leka su pokazala signifikantno poboljšanje u odnosu na placebo. Još jedna, skoro objavljena studija sprovedena od strane Israel (35) pokazuje vrlo visok procenat poklapanja rezultata dobijenih upotrebom Montelukasta i Beclomethasona u pogledu broja astma napada i upotrebe kratkododelujućih β_2 agonista, dok su nešto bolji rezultati u korist Beclomethasona dobijeni u pogledu FEV₁.

Terapija srednje i teških oblika perzistentne astme se prema važećim konsenzusima datim od strane Globalne inicijative za astmu (GINA) sprovodi ICS i dugododelujućim β_2 -agonistima (36). Nedavno objavljene studije ukazuju na njihovo komplementarno dejstvo, budući da kortikosteroidi povećavaju ekspersiju beta receptorskog gena smanjujući potencijal za tahifilaksiju, dok dugododelujući β_2 -agonisti povećavaju steroidni potencijal čineći glukokortikoidni receptor mnogo senzitivnijim za steroid zavisnu reakciju (37) (Slika 2).



Slika 2. Komplementarno dejstvo kortikosteroida i β_2 -agonista

*Preuzeto iz: Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. Eur Respir J 2002; 19(1):182-91.

Prema istom konsenzusu, antileukotrienski lekovi se preporučuju kao dodatna terapija u loše kontrolisanoj bolesti. Pokazalo se da ovi lekovi obezbeđuju dodatni bronhodilatatorni efekat i kod pacijenata koji uzimaju visoke doze inhalatornih β_2 -agonista što sugeriše da ALTR imaju mesto u terapiji teških bronhoopstrukcija nastalih tokom akutizacije bolesti (38). U loše kontrolisanoj astmi, kod pacijenata koji već uzimaju visoke doze ICS, dodatak ALTR omogućava uspostavljanje kontrole astme. To je potvrđeno i studijom koja je poredila efekte Montelukasta ili placebo uz ICS sa Montelukastom ili placebo uz inhalaciju placebo. Rezultati istraživanja su pokazali da ukidanje antiinflamatornih lekova dovodi do gubitka kontrole astme, ukidanje ICS do smanjene kontrole bolesti, dok je primena oba leka dala najbolje rezultate (39). Osim toga, uvođenjem ALTR i uspostavljanjem kontrole bolesti često je moguće smanjiti dozu ICS. Ako se potsetimo da su za tretman srednje teških i teških oblika perzistentne astme potrebne visoke doze ICS, te da je primena istih lekova u dozama većim od 800 mcg/dan praćena i sistemskim efektima leka, benefit ostvaren dodatkom ALT postaje još veći (40). Antileukotrienski lekovi smanjuju simptome bolesti, redukuju markere inflamacije i poboljšavaju parametre plućne funkcije, a nekoliko ozbiljnih studija je pokazalo da ovi lekovi redukuju i rizik od nastanka akutnih egzacerbacija bolesti (41,42).

Danas su u toku studije koje imaju za cilj da utvrde efikasnost intravenske primene antileukotriena u terapiji akutnih oblika srednje teške i teške astme. Jedna pilot studija sprovedena na 201-nom pacijentu je ispitivala efekte dodavanja Montelukasta u intravenskoj dozi od 7mg i 14mg ili placebo

standardnoj terapiji (kiseonik, beta agonisti i kortikosteroidi). Ustanovljeno je da je u grupi tretiranoj Montelukastom došlo do znatno većeg srednjeg povećanja FEV₁ u odnosu na placebo grupu (14,8% u grupi tretiranoj Montelukastom, 3,6% u placebo grupi) pri čemu je važno istaći da nisu zabeleženi nikakvi neželjeni nuzefekti terapije. J Mark Fitzgerald, University of British Columbia, Vancouver je izjavio da ova pilot studija pokazuje čist benefit od rane i.v. upotrebe Montelukasta u akutnoj astmi (43).

Potrebno je još istaći da su farmakogenetička istraživanja pokazala da postoje značajne interindividualne razlike u odgovoru na primenu antileukotrienskih lekova tj. da njihova primena nije jednako efikasna kod svih astma pacijenata. Smatra se da polimorfizam ekspresije dva gena leukotrienskog metabolizma, 5-LO gen i gen LTC₄ sintetaze utiče na odgovor pri primeni ovih lekova (7). Pojedini autori navode da bi merenje nivoa leukotriena u krvi, izdahnutom vazduhu i mokraći moglo biti od velike koristi pri regrutovanju pacijenata koji će reagovati na ovu terapiju (44).

Sporedni efekti

Antileukotrijeni su lekovi koji se dobro tolerišu. U pojedinačnim slučajevima beleži se pojava blagih glavobolja i gastrointestinalnih tegoba koje su prolaznog karaktera i ne zahtevaju obustavljanje terapije. Kod upotrebe Zafirlukasta, koji se metaboliše putem jetre može doći do prolaznog povišenja nivoa serumskih transaminaza sa učestalošću koja odgovara placebo grupi. Ovo povišenje je obično asimptomatsko, javlja se uglavnom u prva tri meseca i ne zahteva prekid terapije. Ukoliko se pojave znaci hepatotoksičnosti neophodno je isključiti lek, nakon čega se normalizuju svi klinički i laboratorijski znaci.

Antagonisti leukotrijenskih receptora su se pokazali efikasnim u terapiji hronične astme, dok se danas vrše istraživanja njihove efikasnosti kod akutnih egzacerbacija bolesti. Jedna multicentrična, dvostruko slepa, randomizirana, placebo-kontrolisana studija sprovedena u SAD-u, ispitivala je efekte davanja Montelukasta u obliku i.v. injekcija u dozi od 7mg i 14 mg ili placebo standardnoj terapiji akutne astme (kiseonik, inhalatorni beta2-agonisti i sistemski kortikosteroidi). Ispitivanje je vršeno kod pacijenata koji su imali srednje tešku do tešku akutnu egzacerbaciju bolesti, a kod kojih nije došlo do adekvatnog terapijskog odgovora nakon inicijalne primene kiseonika i β_2 -agonista (terapijs-

ki odgovor praćen kroz promenu FEV₁ je bio manji od 20% ili je i nakon terapije FEV₁ bio manji od 70%). Studija je pokazala da nije bilo signifikantne razlike između grupa tretiranih Montelukastom u dozi od 7mg i 14 mg (povećanje doze leka nije dovelo do povećanja efekta) dok se zapaža signifikantna razlika u pogledu srednjeg poboljšanja FEV₁ u grupi tretiranoj Montelukastom u odnosu na grupu tretiranu placebo. Signifikantno povećanje srednjih vrednosti FEV₁ se registruje već nakon 10 minuta, nakon 20 min. iznosilo je 14,8% u grupi tretiranoj Montelukastom u odnosu na 3,6% u placebo grupi (ova grupa je u nastavku dobila standardnu terapiju plus placebo) i ova razlika se održavala i nakon 3 sata (43). Važno je istaći da nije bilo nikakvih neželjenih nusfekata terapije. Prilikom interpretacije nalaza treba imati na umu da je u ovoj studiji kao kontrola korišćena standardna terapija tj. da su pacijenti koji su pre randomizacije primili sistemske kortikosteroide i/ili antagoniste leukotrijenskih receptora bili isključeni iz studije. Buduća istraživanja biće usmerena ka ovim pacijentima i ukoliko nalazi ove studije budu potvrđeni, motelukast bi mogao postati značajna dodatna terapijska mogućnost u akutnoj astmi.

ZAKLJUČAK

Antileukotrijeni predstavljaju novu klasu tzv. kontrolnih anti-astma lekova sa značajnim antiinflamatornim i bronhodilatatornim efektima. Dosađajna klinička istraživanja su dokazala njihovu efikasnost u svim oblicima astme, a njihovo uvođenje je omogućilo fleksibilniji pristup terapiji. Ističe se da primena ovih lekova može biti od velikog značaja kod pacijenata sa izraženom bronhoopstrukcijom pri naporu, naročito kod dece i mladih osoba zbog odsustva tahifilaksije kao i kod aspirin-indukovane astme. Kombinacija antileukotrijena sa potentnim H₁ antagonistima kod pacijenata sa izraženom alergijskom komponentom bolesti otvara nove strategijske mogućnosti i mogla bi biti od velike koristi širokom krugu astma pacijenata. Stavovi o primeni antileukotriena, kao alternativnoj terapiji ICS kod pacijenata sa blagom prezistentom astmom još uvek su kontraverzni. U srednje teškim i teškim oblicima astme dodatak antileukotrijena obezbeđuje poboljšanje svih objektivnih i subjektivnih parametara kontrole bolesti. Velike nade se polažu u mogućnost intravenskog davanja ovih lekova za terapiju teških bronhoopstrukcija nastalih akutizacijom bolesti, ali je njihova primena još uvek u fazi preliminarnih istraživanja.

LITERATURA

1. CONNECT Pharma Reports 1997. Asthma-Therapeutic Advances and Commercial Opportunities. COONNECT Pharma Ltd.
2. Stanojević-Jovanović D, Petrović M, Jarić D. Alergijska astma i nasleđe. Rad u štampi. Saopštenja 2001; Vol III/IV.
3. The World Health Report 1997. World Health Organisation.
4. Wiess KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. *J. Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 3-8.
5. Chung F, Fabbri L M. Asthma Monograph. I Ed, Sheffield, European Respiratory Society Journals Ltd, 2003, 74-83.
6. ZENECA Pharmaceuticals. Accolate Product Monograph, Cheshire, UK 1998; 4-9.
7. Wechsler ME, Israel E. Pharmacogenetics of Treatment With Leukotriene Modifiers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(5): 395-401.
8. Sekulić S. Šta ima novo u vezi s leukotrijenima i njihovim inhibitorima u astmi? U: Bošnjak-Petrović V(Edt), Značajna pitanja o astmi. Beograd, Medicina Moderna 1998;141-52.
9. Jarić D, Petrović M, Perin B i sar. Hronične opstruktivne bolesti pluća-smernice za dijagnostiku i lečenje i astma. I Ed, Sremska Kamenica: Institut za plućne bolesti 1996; 95-99.
10. Adelroth E, Morris MM, Hargreave FE. Airway responsiveness to leukotrienes C4 and D4 and to methacholine in patients with asthma and normal controls. *N Engl J Med* 1986; 315: 480-84.
11. Rodger I W. Leukotrienes, asthma, and the pre-clinical science of montelukast. *Eur Respir Review* 1998, 8; 358-60.
12. Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA et al. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1 Suppl):S18-34; discussion S34-6.
13. Lee E, Lindo T, Jackson N, et al. Reversal of human neutrophil survival by leukotrieneB(4) receptor blockade and 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase activating protein inhibitors. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2079-85.
14. Chung F, Fabbri L M. Asthma Monograph. I Ed, Sheffield, European Respiratory Society Journals Ltd, 84-113.

15. Jugoslovenska inicijativa za astmu: smernice za dijagnostikovanje i lečenje astme. Beograd, Medicina moderna 1998.
16. Lam S, Chan H, LeRiche J C et al. Release of leukotrienes in patients with bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 711-17.
17. Wenzel S E, Larsen G L, Johnston K et al. Elevated levels of leukotriene C4 in bronchoalveolar lavage fluid from atopic asthmatics after endobronchial challenges. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:112-19.
18. McFadden E R, Jr. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* 1990; 335: 880-82.
19. Smith C M; Hawksworth R J, Thien F C K, et al. Urinary leukotriene E4 in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1992; 5: 693-99.
20. Christie P E, Tagari P, Ford-Hutchinson A W, et al. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1025-29.
21. Daffern PJ, Muilenburg D, Hugli TE, et al. Association of urinary leukotriene E4 excretion during aspirin challenges with severity of respiratory responses. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 559-64.
22. Israel E, Rubin P, Kemp JP, et al. The effect of inhibition of 5- lipoxygenase by zileuton in mild to moderate asthma. *Ann Inter Med* 1993; 119: 1059-66.
23. Spector SL, Smith LJ, 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. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150: 618-23.
24. Markham A, Faulds D. Montelukast. *Drugs* 1998; 56(2): 251-6; discussion 257.
25. Greisner WA, Settignano RJ, Settignano GA. Coexistence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy and Asthma Procedures* 1998;19:85-88.
26. Reicin A, White R, Weinstein SF, et al. Montelukast, a Leukotriene Receptor Antagonist, in Combination With Loratadine, a Histamine Receptor Antagonist, in the Treatment of Chronic Asthma. *Arch Inter Med* 2000; 11: 160(16): 2481-8.
27. Dessanges JF, Prefaut C, Taytard A, et al. The effect of zafirlukast on repetitive exercise-induced bronchoconstriction: the possible role of leukotrienes in exercise-induced refractoriness. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 134: 273-79.
28. Reiss TF, Hill JB, Harman 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: 1030-35.
29. Thien F C K, Walters E H. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acid. Pearson Professional Ltd 1995; 52; 271-88.
30. Stevenson DC, Simon RA, Mathison DA, et al. Montelukast is only partially effective in inhibiting aspirin responses in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 477-82.
31. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1123-9.
32. Busse W, Raphael GD, Galant S, et al. Low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for first-line treatment of persistent asthma: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 461-8.
33. Pathak DS, DBA, Davis EA, et al. Economic Impact of Asthma Therapy With Fluticasone Propionate, Montelukast, or Zafirlukast in a Managed Care Population. *Pharmacotherapy* 2002; 22(2):166-74.
34. Baumgartner RA, Martinez G, Edelman JM, et al. Distribution of therapeutic response in asthma control between oral montelukast and inhaled beclomethasone. *Eur Respir J* 2003; 21(1):123-8.
35. Israel E, Chervinsky PS, Friedman B, et al. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(6):847-54.
36. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:1088-95.
37. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19(1):182-91.
38. Hui K P, Barnes NC. Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist. *Lancet* 1991;337: 1062-63.
39. Chung F, Fabbri L M. Asthma Monograph. I Ed, Sheffield, European Respiratory Society Journals Ltd, 138-63.

40. Chung F, Fabbri L M. Asthma Monograph. I Ed, Sheffield, European Respiratory Society Journals Ltd, 2003, 376-95.
41. Chung F, Fabbri L M. Asthma Monograph. I Ed, Sheffield, European Respiratory Society Journals Ltd, 2003, 339-75.
42. Peters SP. Leukotriene receptor antagonists in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1 Suppl), S62-70.
43. Reuters Health Information. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 488-489, 528-33.
44. Terashima T, Amakawa K, Matsumaru A, et al. Correlation Between Cysteinyl Leukotriene Release From Leukocytes and Clinical Response to a Leukotriene Inhibitor. *Chest* 2002;122(5):1566-70.