

Czy leki antyleukotrienowe powinny być lekami pierwszego rzutu w leczeniu astmy u dzieci ?

Should the anti-leukotrienes be the first-line treatment for childhood asthma ?

(opracowanie grupy roboczej Blue Point pod kierunkiem dr n med. Łukasza Błażowski – w ramach projektu „Trudne pytania w pulmonologii dziecięcej” współautorzy: Bolałek M., Bukiel M., Głowacka G., Gulewicz E., Januszewska E., Kondracka Dajnowicz D., Majkut G., Motyka E., Sapiejka E., Załucka Seweryn M.)

Lekami pierwszego rzutu w leczeniu astmy przewlekłej u dzieci, zwłaszcza astmy umiarkowanej i ciężkiej są glikokortykosteroidy wziewne (ICS). W przypadku astmy łagodnej niektóre aktualne wytyczne dopuszczają możliwość stosowania antagonistów receptorów leukotrienowych (LTRA) w monoterapii. Dobór leku kontrolującego zależy od wielu parametrów. Najważniejsze z nich to: wiek dziecka, fenotyp kliniczny astmy, stopień kontroli astmy, bezpieczeństwo leczenia i możliwość prawidłowej współpracy z pacjentem i jego rodziną. Skuteczne leczenie astmy polega na indywidualizacji leczenia opartej na indywidualnej ocenie ryzyka progresji astmy. Przedstawiono parametry kliniczne upoważniające do włączenia LTRA jako leków pierwszego rzutu w leczeniu astmy u dzieci.

Inhaled corticosteroids are the first-line treatment in persistent, especially moderate and severe childhood asthma. Some of present asthma guidelines accept possibility of leukotriene receptor antagonist (LTRA) use as a monotherapy. The choice of controller therapy depends on many parameters. The most important are: child's age, the clinical phenotype, degree of asthma control, safety of the treatment and possibility of patient and family compliance. The effective asthma management depends on treatment individualization following individual assessment of asthma progression risk. The clinical parameters for LTRA use as the first-line treatment in childhood asthma were described.

Astma jest chorobą systemową, o różnej etiologii i różnym obrazie klinicznym [1]. W większości przypadków (80%) ma swój początek w pierwszych pięciu latach życia [2]. Najczęstszym rodzajem astmy u dzieci jest astma łagodna (sporadyczna i przewlekła lekka). Ostatnio opublikowane wytyczne postępowania w astmie proponują różne połączenia leków kontrolujących i w różnych schematach podawania [3, 4, 5].

Dobór leku kontrolującego zależy głównie od:

- wieku dziecka
- fenotypu klinicznego astmy
- sporadycznego lub przewlekłego występowania objawów
- stopnia ciężkości i dotychczasowej kontroli astmy [5]

Wybrany lek powinien spełniać także inne istotne kryteria, takie jak:

- skuteczność
- bezpieczeństwo
- łatwość podawania
- powinien być akceptowany i przyjmowany zgodnie z zaleceniami [6]

Jednak nawet ściśle stosowanie się do wytycznych często nie daje pełnej kontroli astmy, w związku z różnymi czynnikami zaostrzającymi oraz zmieniającym się w czasie obrazem klinicznym, zwłaszcza u małych dzieci [7].

Na podstawie wielu dużych badań epidemiologicznych można przyjąć, że większość dzieci (60%), które mają objawy świszczącego oddechu w pierwszych trzech latach życia nie będzie miało objawów astmy w wieku szkolnym [8].

Nie do końca znane są czynniki prognozujące rozwój astmy przewlekłej, chociaż z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że istotne są następujące:

- uczulenie, zwłaszcza na całoroczne alergenów powietrzno pochodne
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych i astmy
- współistnienie atopowego zapalenia skóry
- początek objawów astmy po 2 roku życia
- infekcje RSV wymagające hospitalizacji w pierwszym roku życia [9]

Spośród dzieci, którym rozpoznano astmę łagodną/umiarkowaną, u jednej czwartej można spodziewać się progresji choroby, nawet pomimo leczenia przewlekłego.

Na podstawie dotychczasowych badań nie można jednoznacznie stwierdzić, że za progresję astmy, mierzoną głównie stopniowym spadkiem wskaźników w badaniu czynnościowym układu oddechowego, odpowiedzialne jest wyłącznie zapalenie dróg oddechowych i wynikająca z niego przebudowa ściany drzewa oskrzelowego (*remodeling*) [10, 11]. Wydaje się, że niezwykle istotny jest nie tylko sam fakt toczącego się zapalenia, ale także genetycznie uwarunkowana, zaburzona zdolność do naprawy uszkodzeń nabłonka oddechowego [8, 12]. Na ten proces nakładają się indywidualne czynniki genetyczne (np. różne konstelacje genów warunkujących m.in. fenotyp atopowy, nadmierną odpowiedź na stymulację środowiskową, podatność do rozwoju astmy ciężkiej, nieprawidłową odpowiedź na leczenie), modelowane przez czynniki środowiskowe (np. kolejne infekcje wirusowe, stałą ekspozycję na dym tytoniowy, częste, o różnej etiologii, zaostrzenia astmy) [13, 14].

Złożony charakter czynników prowadzących do progresji astmy w pewnym sensie usprawiedliwia brak jednoznacznie pozytywnych wyników leczenia choroby.

Wziewne glikokortykosteroidy (ICS), będące nadal lekami pierwszego rzutu w leczeniu astmy przewlekłej, zwłaszcza umiarkowanej i ciężkiej, nie spełniły wielu oczekiwań [9]. Na podstawie dużych, przeprowadzonych zgodnie z zasadami EBM (*evidence base medicine*) prac nie stwierdzono jednoznacznego wpływu ICS na naturalną historię astmy u dzieci, na trwałą modyfikację przebiegu klinicznego oraz progresję w kierunku astmy przewlekłej, chociaż w trakcie terapii ICS objawy astmy wydają się być kontrolowane u większości pacjentów [9, 15, 16, 17, 18].

Niestety, według dostępnych obecnie badań, zarówno ICS jak i żaden z proponowanych do leczenia przewlekłego leków (leki antyleukotrienowe, kromony, teofilina, beta-2-mimetyki długodziałające) nie modyfikują naturalnej historii astmy [10, 19]. Pewną nadzieję wiąże się z lekami immunomodulującymi i immunoterapią alergenową [5, 10].

Wydaje się, że przyszłość skutecznego leczenia astmy opiera się na **indywidualnej ocenie progresji astmy** i wynikającej z tego faktu **indywidualizacji leczenia** każdego dziecka, począwszy od wieku niemowlęcego [20].

Do niedawna zasady leczenia astmy u niemowląt i dzieci przedszkolnych oparte były na wynikach badań przeprowadzonych w populacji dzieci szklonych i nastolatków [2]. Z racji wielu zasadniczych różnic pomiędzy grupami wiekowymi m.in.:

- różnej częstości świszczącego oddechu o charakterze przejściowym

- różnej częstości występowania astmy łagodnej
- różnych czynników zaostrzających w zależności od wieku
- możliwych objawów niepożądanych farmakoterapii
- związanych z wiekiem trudności w podawaniu leków

konieczne jest zróżnicowane i indywidualne podejście do każdego chorego na astmę dziecka.

Aktualnie obowiązujące wytyczne GINA (*Global Initiative for Asthma*), NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Program*) oraz wytyczne *British Thoracic Society* proponują leczenie przewlekłej astmy łagodnej u dzieci oparte na monoterapii kortykosteroidami wziewnymi [21, 22, 23]. W przypadku, kiedy dziecko nie może – z różnych względów - otrzymywać ICS, zalecane jest podanie jako leku kontrolującego antagonisty receptora leukotrienowego (LTRA) w monoterapii.

Najnowszy konsensus PRACTALL (*Practical Allergy*) dotyczący postępowania wyłącznie w astmie u dzieci, zachowując pierwszoplanową rolę ICS w leczeniu astmy przewlekłej, zwłaszcza alergicznej i/lub z nieprawidłowymi wynikami badań czynnościowych płuc, rozszerza wskazania do stosowania LTRA [5].

PRACTALL określa LTRA jako alternatywne leki pierwszego rzutu w astmie przewlekłej łagodnej u dzieci, zwłaszcza poniżej 10 r.ż. Proponuje stosowanie LTRA jako leków wzmacniających przeciwzapalne działanie ICS, w przypadku niewystarczającej kontroli astmy za pomocą ICS, a także jako leków zmniejszających częstość objawów świszczącego oddechu indukowanego infekcjami wirusowymi u dzieci < 5 r.ż.

Uzasadnieniem takiego stanowiska jest fakt, że antagoniści receptorów leukotrienowych znamienne zmniejszają obturację drzewa oskrzelowego w odpowiedzi na leukotrieny, które są podstawowymi mediatorami reakcji zapalnej w astmie. Znacznie zmniejszają również objawy astmy indukowane przez alergeny, wysiłek, zimne powietrze i aspirynę. Mają działanie przeciwzapalne, także w stosunku do zapalenia eozynofilowego. Przewlekłe podawanie LTRA zmniejsza zapotrzebowanie na doraźnie stosowane beta-2-mimetyki, poprawia wyniki badań czynnościowych układu oddechowego [24].

Należy jednoznacznie podkreślić, że efekt działania LTRA mierzony kontrolą objawów astmy, poprawą wskaźników spirometrycznych czy zmniejszeniem częstości zaostrzeń, jest jednak znamienne mniejszy w porównaniu z efektem działania kortykosteroidów wziewnych. Natomiast, jak wynika z wielu badań epidemiologicznych, LTRA mają znaczną przewagę nad innymi lekami kontrolującymi astmę w związku z niewielką możliwością

wywołania działań niepożądanych i regularnym stosowaniem LTRA przez większość pacjentów nawet w trakcie długotrwałego leczenia [6].

Czy leki antyleukotrienowe powinny być lekami pierwszego rzutu w leczeniu astmy u dzieci?

Na podstawie przedstawionych powyżej wytycznych oraz opublikowanych dotychczas prac spełniających kryteria EBM, odpowiedź na tak postawione pytanie nie jest jednoznaczna. Można jednak wyodrębnić sytuacje kliniczne, które w większym stopniu wskazują na leki antyleukotrienowe jako na podstawowe leki kontrolujące astmę.

1. Skuteczne leczenie astmy u dzieci opiera się na indywidualnej ocenie ryzyka progresji choroby i wynikającej z tej oceny indywidualizacji leczenia. Dla niektórych dzieci LTRA mogą być korzystniejsze niż ICS [25].
2. Głównymi czynnikami warunkującymi indywidualizację leczenia są wiek dziecka, fenotyp kliniczny i stopień kontroli astmy [5].
3. Inne elementy, takie jak stopień ciężkości astmy oraz charakter choroby (sporadyczna, przewlekła) chociaż ważne, mają mniejsze znaczenie. Większość dzieci ma bowiem astmę łagodną/umiarkowaną, natomiast ciężka astma u dzieci zdarza się niezwykle rzadko.
4. Nawet w astmie sporadycznej zdarzają się ciężkie zaostrzenia zagrażające życiu, z czego wynika, że niedostatecznie kontrolowana astma sporadyczna też wymaga przewlekłego leczenia [26]. W tym przypadku LTRA mogłyby być lekami pierwszego wyboru.
5. Im młodsze dziecko, tym zaawansowanie zmian związanych z astmą jest mniejsze. Uważa się, że LTRA są skuteczniejsze u młodszych dzieci i w przypadku niskich wskaźników toczącego się zapalenia (np. tlenu azotu w powietrzu wydechowym) [27]. Daje to gwarancję wystarczającego w tym przypadku leczenia przeciwzapalnego i niskiego ryzyka działań niepożądanych.
6. Dzieci z niektórym fenotypem klinicznym astmy lepiej reagują na leczenie LTRA – dotyczy to zwłaszcza dzieci u których dominuje astma indukowana infekcją wirusową oraz dzieci z astmą indukowaną wysiłkiem [28, 29].
7. Większa częstość zaostrzeń astmy jest jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju astmy przewlekłej. Udowodniono

dużą skuteczność okresowego podawania LTRA w zapobieganiu zaostrzeniom astmy np. w trakcie większego narażenia na infekcje wirusowe lub sezonowej ekspozycji na alergeny [30].

8. Szczególnym wskazaniem do LTRA jest astma łagodna ze współistniejącym alergicznym nieżytem nosa [31].
9. LTRA znacznie zwiększają prawdopodobieństwo codziennego przyjmowania leku (tabletki, 1 raz dziennie), zwłaszcza jeżeli nie ma dobrej współpracy między lekarzem i pacjentem oraz gwarancji regularnego i prawidłowego podawania leków kontrolujących astmę [1].

Decyzja związana z wyborem leku pierwszego rzutu w leczeniu astmy u dzieci powinna być podjęta po analizie wielu z powyższych parametrów, biorąc pod uwagę indywidualny obraz kliniczny i rokowanie dla każdego pacjenta. Z pewnością najbliższe lata przyniosą nowe dowody na słuszność podejmowanych decyzji terapeutycznych [32].

Piśmiennictwo:

1. Wahn U. Dass B. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma. *Clin Ther* 2008;30:1026-35
2. Bacharier L. Management of asthma in preschool children with inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:158-62
3. Bateman E. Hurd S. Barnes P. i wsp. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78
4. Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S94- S138
5. Bacharier L. Boner A. Carlsen K. i wsp. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63: 5-34

6. Jartti T. Inhaled corticosteroids or montelukast as preferred primary long-term treatment for pediatric asthma? *Eur J Pediatr* 2008;167:731-36
7. Carlsen KH. Carlsen KC. Pharmaceutical treatment strategies for childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:168-76
8. Panettieri R. Covar R. Grant E. i wsp. Natural history of asthma: Persistence versus progression – does the beginning predict the end? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:607-13
9. Spahn J. Covar R. Clinical assessment of asthma progression in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:548-57
10. Szeffler S. Asthma progression: Can we and should we measure it? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:598-600
11. Warner S. Knight D. Airway modeling and remodeling in the pathogenesis of asthma *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:44-48
12. Broide D Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:560-70
13. Holloway J. Yang J. Holgate S. Inter-patient variability in rates of asthma progression: can genetics provide an answer? *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:573-9
14. Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:63-69
15. Guilbert TW. Morgan W. Zeiger R. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97
16. Murray CS. Woodcock A. Langley S. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants. *Lancet* 2006; 368:754-62
17. Bisgaard H. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005
18. Murray C. Can inhaled corticosteroids influence the natural history of asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:77-81

19. Saglani S. Wilson N. Bush A. Should preschool wheezers ever be treated with inhaled corticosteroids? *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:272-85
20. Szeffler S. Advances in pediatric asthma in 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:614-9
21. Bateman E. Hurd S. Barnes P. i wsp. Global strategy for asthma management and prevention:GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78
22. Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S94- S138
23. British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. BTS. London 2008
24. Barnes P. Drugs for airway disease. *Medicine* 2008;31:44 – 51
25. Tamesis G. Covar R. Long-term effects of asthma medication in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:163-67
26. Tamaoki J. Isono K. Taira M. i wsp. Role of regular treatment with inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in mild intermittent asthma. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:189-96
27. Szeffler S. Phillips B. Martinez F. i wsp. Characterisation of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:233-42
28. Bisgaard H. Zielen S. Garcia-Garcia M. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2 to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;171:315-22
29. Stelmach I. Grzelewski T. Majak P. i wsp. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:383-89
30. Johnston N. Mandhane P. Dai J. i wsp. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: A randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics* 2007;120:702-11
31. Bousquet J. Khaltaev N. Cruz A. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy* 2008;63(S86):8-160
32. Reed C. What the 21st century does not know about asthma-yet. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:601-2