

Montelukast w praktyce klinicznej – opisy przypadków

Montelukast in clinical practice – case reports

Maciej Kupczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

Streszczenie:

Montelukast jest obecnie najszerzej stosowanym terapeutycznym ingerującym w ścieżki syntezy i działania leukotrienów. Szczególną korzyść z włączenia montelukastu do terapii mogą odnieść pacjenci: ze współistnieniem astmy i alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa, z astmą niekontrolowaną z częstymi zaostrzeniami infekcyjnymi, palący tytoń, z niskim *compliance* (stosowanie się do zaleceń) i trudnościami ze stosowaniem inhalatorów, z astmą wysiłkową, w sytuacji współistnienia astmy, przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa i nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy oraz inne niesteroidowe leki przeciwzapalne. Powyższe zalecenia wpisują się w trendy medycyny spersonalizowanej, w której dobór optymalnej farmakoterapii u pacjenta z rozpoznaną astmą oskrzelową zależy od fenotypu/endotypu choroby, obecności chorób współistniejących i kontroli choroby. W publikacji przedstawiono przypadki kliniczne z codziennej praktyki, w których zastosowano montelukast u pacjentów z astmą oskrzelową.

Abstract:

Montelukast is currently the most widely used therapeutic agent interfering with the synthesis and action of leukotrienes. Particular benefits from including montelukast in therapy may be found in patients with coexisting asthma and allergic rhinitis, patients with uncontrolled asthma with frequent infectious exacerbations, smoking, with low compliance (adherence to recommendations), those subjects with difficulties in using inhalers, exercise-induced asthma, or in the case of coexisting asthma, chronic sinusitis with nasal polyps and hypersensitivity to acetylsalicylic acid and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The above recommendations are in line with the trends of personalized medicine, where the selection of optimal pharmacotherapy in a patient diagnosed with bronchial asthma depends on the phenotype/endotype of the disease, comorbidities and disease control. The paper below presents clinical cases of the use of montelukast in patients with bronchial asthma in everyday clinical practice.

Słowa kluczowe: montelukast, astma oskrzelowa, nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy, alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa
Key words: montelukast, bronchial asthma, acetylsalicylic acid hypersensitivity, allergic rhinitis

Wstęp

Leukotrieny należą do eikozanoidów – biologicznie aktywnych metabolitów kwasu arachidonowego. Mediatorzy te pełnią istotne funkcje regulatorowe w patomechanizmach ostrego i przewlekłego zapalenia. Udowodniono, że leukotrieny odgrywają kluczową rolę w patofizjologii chorób układu oddechowego,

w tym w astmie i alergicznym nieżycie błony śluzowej nosa (ANN). Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄ i LTE₄) po inhalacji wywołują skurcz oskrzeli. Mediatorzy te działają ok. 1000–5000 razy silniej niż histamina, a wywołany efekt jest zdecydowanie dłuższy niż po podaniu histaminy. Leukotrieny są jednymi z bodźców stymulujących napływ komórek prozapalnych (w tym

eozynofilów) do dróg oddechowych, ponadto indukuje uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych i powodują remodeling, czyli przebudowę oskrzeli. Leukotrieny cysteinylowe nasilają wytwarzanie śluzu przez komórki kubkowe dróg oddechowych. Ponadto leukotrieny indukują wystąpienie nadreaktywności oskrzeli. Leukotrieny cysteinylowe działają przez swoiste receptory (Cys-LT1), dlatego w terapii w codziennej praktyce wykorzystujemy montelukast, który jest antagonistą tego receptora.

Leki antyleukotrienowe należą do grupy leków kontrolujących, stanowiących podstawę farmakoterapii astmy oskrzelowej. Najczęściej są ordynowane jako terapia dodana do glikokortykosteroidów wziewnych (wGKS) stosowanych w połączeniu z długo działającym β -agonistą (LABA, *long-acting β -agonists*), do samych wGKS lub jako monoterapia. Stanowią one cenne uzupełnienie dostępnych metod postępowania w różnych fenotypach/endotypach astmy oskrzelowej i na różnych stopniach ciężkości choroby [1]. Montelukast jest obecnie najszersze stosowanym terapeutycznym ingerującym w ścieżki syntezy i działania leukotrienów. Jest on szybko absorbowany po podaniu doustnym. Badania z dawką 10 mg w formie tabletek powlekanych wykazały, że szczytowe stężenie (C_{max}) w osoczu lek osiąga po ok. 3 h u dorosłych będących na czczo. Średnia biodostępność preparatu po podaniu doustnym wynosi 64%, a czas półtrwania ok. 5 h. Stałe stężenie w osoczu osiąga się już w 2. dniu terapii. Biodostępność i C_{max} nie są w sposób istotny modyfikowane przez standardowe pokarmy, z tego powodu lek może być przyjmowany na czczo lub z posiłkiem. Montelukast może być podawany równolegle z innymi lekami powszechnie stosowanymi w terapii astmy oskrzelowej i innych chorób alergicznych. W badaniach nie obserwowano istotnych interakcji między montelukastem podawanym w dawce terapeutycznej a np. teofiliną, prednizolonem, doustnymi preparatami antykoncepcyjnymi, terfenadyną, digoksyną i warfaryną.

W publikacji Poziomkowskiej-Gęsickiej i wsp. [2] zwrócono uwagę, że szczególną korzyść z włączenia montelukastu do terapii mogą odnieść pacjenci: ze współistnieniem astmy i ANN, z astmą niekontrolowaną z częstymi zaostrzeniami infekcyjnymi, palący tytoń, z niskim *compliance* (stosowanie się do zaleceń) i trudnościami ze stosowaniem inhalatorów, z astmą wysiłkową, w sytuacji współistnienia astmy, przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa i nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) oraz inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Powyższe zalecenia wpisują się w trendy me-

dycyny spersonalizowanej, w której dobór optymalnej farmakoterapii u pacjenta z rozpoznaną astmą oskrzelową zależy od fenotypu/endotypu choroby, chorób współistniejących i kontroli choroby. Poniżej przedstawiono przypadki kliniczne z codziennej praktyki, w których zastosowano montelukast u pacjentów z astmą oskrzelową.

Przypadek 1.

Montelukast u pacjenta z objawami astmy wysiłkowej

20-letni pacjent z wieloletnim wywiadem ANN oraz astmy oskrzelowej zgłosił się do poradni alergologicznej dla dorosłych. W okresie niemowlęcym występowała u niego skaza białkowa, ale zmiany skórne ustąpiły w kolejnych miesiącach życia. Objawy ANN występowały od dzieciństwa, dominowały blokada nosa, wodnista wydzielina, z potwierdzoną alergią na alergeny roztoczy kurzu domowego. W latach 2016–2020 pacjent przeszedł immunoterapię alergenową z wykorzystaniem alergoidu roztoczy; zdaniem pacjenta z dobrą skutecznością. Objawy astmy występowały od ok. 7. r.ż., często dochodziło do zaostrzeń infekcyjnych i hospitalizacji na oddziałach pediatrycznych. Z leków stosował: flutykazon/salmeterol w dysku w dawce 500/50 μg 2 \times 1 wdech, salbutamol doraźnie, bilastynę 20 mg/24 h. Poza tym bez innych chorób przewlekłych. Od blisko 2–3 lat astma bardzo dobrze kontrolowana, bez objawów dziennych, bez objawów nocnych, bez zaostrzeń, bez potrzeby intensyfikacji terapii z powodu zaostrzeń. Przy przyjęciu pacjent w stanie ogólnym dobrym, w badaniu przedmiotowym bez odchyień od normy, w spirometrii natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, *forced expiratory volume in 1 second*) 105% normy należnej, bez cech obturacji. W pogłębionym wywiadzie utrzymujące się objawy całorocznego ANN; testy skórne potwierdziły uczulenie na alergeny roztoczy kurzu domowego. Poza tym pacjent trenował piłkę nożną i zgłaszał objawy astmy powysiłkowej oraz cechy nadreaktywności oskrzeli po ekspozycji na ostre zapachy i dym tytoniowy. Ze względu na dobrą kontrolę choroby zredukowano dotychczasowe leczenie wziewne, zastosowano kombinację budezonidu z formoterolem 160/4,5 μg do stosowania systematycznego i doraźnego na wypadek wystąpienia objawów. Dodano montelukast w dawce 10 mg/24 h oraz mometazon do nosa 50 μg /dawkę 2 \times 2 wdechy.

W kolejnym roku obserwowano bardzo dobrą kontrolę choroby, brak zaostrzeń infekcyjnych, poprawę tolerancji wysiłku, brak cech astmy wysił-

kowej, poprawę kontroli objawów ANN. W opisanym przypadku wykorzystano wpływ montelukastu na objawy astmy wysiłkowej. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast zabezpiecza przed wystąpieniem obturacji oskrzeli indukowanej zimnym powietrzem lub wysiłkiem u pacjentów z astmą wysiłkową [3]. Ponadto cenne jest wykorzystanie synergii montelukastu z lekami przeciwhistaminowymi w terapii ANN. W wielu badaniach wykazano, że montelukast w istotny sposób redukuje objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (w tym świąd, blokadę nosa i wodnistą wydzielinę), a co za tym idzie – poprawia jakość życia pacjentów. Siła działania leku jest zbliżona do siły doustnych antagonistów receptora H_1 , a mniejsza niż donosowych glikokortykosteroidów [4]. Postępowanie to może być szczególnie korzystne przy częstym fenotypie klinicznym współistnienia astmy alergicznej i ANN.

Przypadek 2.

Montelukast u pacjenta z astmą, przewlekłym zapaleniem zatok i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne

45-letni pacjent z wywiadem astmy od 2019 r. został skierowany do poradni alergologicznej z powodu braku dobrej kontroli choroby w celu optymalizacji leczenia. W latach 2019–2022 leki przyjmował niesystematycznie. We wrześniu 2022 r. nastąpiło zaostrzenie infekcyjne z nasileniem objawów; kaszel początkowo suchy, następnie produktywny, duszności nocne, ucisk w klatce piersiowej. Z powodu zaostrzenia zintensyfikowano terapię: budesonid $2 \times 1000 \mu\text{g}$ w nebulizacji, metyloprednizolon 32 mg przez 5 dni, leki ratunkowe ze stopniową poprawą kliniczną. Od tego czasu przyjmował systematyczną terapię budesonid/formoterol 320/9 μg /dawkę 2×1 wddech. Początkowo objawy choroby były dobrze kontrolowane, ale w 2023 r. doszło do kolejnego zaostrzenia infekcyjnego. Pacjent został skierowany do alergologa w celu pogłębienia diagnostyki. W wywiadzie stwierdzono: cechy kliniczne przewlekłego zapalenia zatok (ból okolicy czołowej, gęste katar, nasilenie objawów w okresie infekcji), cechy nadwrażliwości na ASA i inne NLPZ (nasilenie blokady nosa, katarów, duszności po zażyciu leku z grupy NLPZ). Pacjent niepalący, z zawodu handlowiec, aktywny fizycznie. W badaniach dodatkowych cIgE 84 IU/ml sIgE I klasa pies, Alternaria, FEV1 95% normy należnej, eozynofile we krwi obwodowej 370 kom./mcl. W badaniu tomografii komputerowej zatok potwierdzono cechy zapalenia zatok (ryc. 1).

Rycina 1. Skan tomografii komputerowej zatok przynosowych pacjenta z rozpoznaniem astmy oskrzelowej i cechami przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.



Podsumowując: obraz kliniczny i wyniki badań dodatkowych potwierdziły rozpoznanie fenotypu astmy o późnym początku choroby, endotypu eozynofilowego, postaci współistniejącej z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych. Obserwowano zaostrzenia infekcyjne mniej więcej raz w roku. Optymalizacja postępowania wymagała terapii chorób współistniejących (zapalenie zatok, np. z wykorzystaniem mometazonu podanego donosowo), zastosowania połączenia budesonidu z formoterolem w terapii podtrzymującej i doraźnej oraz dołączenia kolejnego leku kontrolującego – montelukastu w dawce 10 mg/24 h. Przeprowadzono edukację z technik inhalacji leków wziewnych, przygotowano plan postępowania na wypadek zaostrzenia (intensyfikacja dotychczasowej terapii, dodanie budesonidu i leków ratunkowych w nebulizacji) oraz zalecono szczepienia. W kolejnych miesiącach opieki nie obserwowano zaostrzeń, objawy astmy miały niewielkie nasilenie, uzyskano optymalną kontrolę choroby przy wykorzystaniu kombinacji budesonidu z formoterolem oraz montelukastu w dawce 10 mg/24 h.

Przypadek ten pokazuje skuteczność ingerencji w ścieżki zapalenia zależne od leukotrienów w patomechanizmach astmy i nadwrażliwości na ASA. Dahlen i wsp. [5] na podstawie obserwacji grupy 80 pacjentów cierpiących na astmę oskrzelową i nietolerancję ASA potwierdzili, że dodanie do terapii 10 mg montelukastu w ciągu 4 tygodni znacząco poprawiło parametry kontroli choroby. Wzrosły parametry wydolności układu oddechowego, zmniejszyła się liczba zaostrzeń, zmalało zużycie β_2 -agonistów i wGKS. Opublikowane badanie typu *real-life* oceniające efektywność montelukastu w rutynowej, codziennej prak-

tyce lekarskiej, a nie w ramach ściśle kontrolowanych badań klinicznych z placebo sugeruje, że skuteczność leków antyleukotrienowych jako terapii pierwszej linii lub jako terapii dodanej do innego leku kontrolującego (wGKS) jest zbliżona do efektu LABA [6]. Być może obserwowany efekt wynika też z lepszego *compliance/adherence*, czyli stosowania się pacjenta do terapii, dzięki użyciu leku w formie tabletek podawanych raz dziennie niż w przypadku reżimu terapii wziewnej. W codziennej praktyce klinicznej może to być wartością dodaną zastosowania opisanych schematów leczenia.

Przypadek 3.

Pacjent z zaostrzeniami astmy pomimo dużej dawki glikokortykosteroidów wziewnych

52-letni pacjent z wieloletnim wywiadem astmy zgłosił się do poradni alergologicznej. W wywiadzie: astma alergiczna o wczesnym początku choroby, początkowo epizodyczna, nasilenie objawów w sezonie pylenia brzozy. Jednocześnie w tym samym okresie objawy ANN i alergicznego zapalenia spojówek. W kolejnych latach objawy alergii o mniejszym nasileniu, obecnie bez cech sezonowości, dominuje całoroczny nieżyt błony śluzowej nosa. Objawy astmy od ok. 40. r.ż. stały się bardziej nasilone, występowały kaszel, duszność, pogorszenie tolerancji wysiłku. W ostatnich 2 latach wystąpiły ok. 2–3 zaostrzenia astmy w okresie jesienno-zimowym, w dniach, gdy ogłaszano alarm smogowy, zintensyfikowano terapię wziewną, bez hospitalizacji. Z leków pacjent na stałe przyjmował flutykazon/salmeterol 500/50 µg 2 × 1 wdech, salbutamol doraźnie, desloratadynę 5 mg/24 h. W badaniach dodatkowych: testy skórne dodatnie z alergenami roztoczy kurzu domowego. W badaniach czynnościowych: FEV1 87% normy, FVC 98% normy FEV1/FVC 87%. Obraz kliniczny wskazywał na suboptymalną kontrolę choroby. Zalecono edukację na temat sposobu inhalacji leków wziewnych, coroczne szczepienia przeciwko grypie, a do farmakoterapii w pierwszej kolejności dodano montelukast w dawce 10 mg. W kolejnym roku obserwacji: bez zaostrzeń, dobra kontrola choroby, bez objawów nocnych, dobra tolerancja wysiłku. Zredukowano dawkę leków wziewnych do 250/50 µg flutykazonu/salmeterolu odpowiednio, utrzymano montelukast i leczenie ANN.

W przedstawionym przypadku wykorzystano synergię leku antyleukotrienowego z wGKS/LABA i w efekcie uzyskano lepszą kontrolę choroby oraz zdecydowane zmniejszenie liczby zaostrzeń, co umożliwiło redukcję dawki stosowanego wGKS. Jest to jedna ze

skutecznych metod optymalizacji farmakoterapii proponowanych przez standardy GINA obok np. dodania do dotychczasowej terapii długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (LAMA, *long-acting muscarinic antagonists*).

Podsumowanie

Montelukast stanowi cenne uzupełnienie farmakoterapii stosowanej w leczeniu astmy i innych, często współistniejących, chorób alergicznych. Jest to lek bezpieczny, a jego profil zgłaszanych działań niepożądanych zbliżony jest do obserwowanego w grupie otrzymującej placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: ból głowy, objawy dyspeptyczne, ból brzucha, biegunki, infekcje górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, bezsenność, koszmary nocne. Wśród potencjalnych zaburzeń psychologicznych i psychiatrycznych u pacjentów przyjmujących montelukast (szczególnie u osób z chorobami psychiatrycznymi) w obserwacjach po wprowadzeniu leku na rynek wymienia się przypadki zaburzeń behawioralnych, depresji, myśli i prób samobójczych. Zgodnie z informacją producentów, należy poinformować pacjenta i/lub opiekunów o występowaniu tego rodzaju ryzyka i monitorować potencjalne zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym w trakcie kolejnych wizyt. Warto zwrócić uwagę pacjenta, że montelukast nie powinien być stosowany do przerywania ataku astmy, a skuteczność leczenia związana jest z systematycznym stosowaniem leku.

Montelukast stosuje się w leczeniu astmy oskrzelowej, w terapii łączonej z innym lekiem kontrolującym (najczęściej wGKS) w przypadkach przewlekłej astmy łagodnej lub umiarkowanej, gdy dotychczasowa terapia nie zapewnia optymalnej kontroli objawów choroby. Wyniki badań i obserwacje kliniczne wskazują, że montelukast może być szczególnie skuteczny u chorych: ze współistnieniem astmy i ANN, z astmą niekontrolowaną z częstymi zaostrzeniami infekcyjnymi, palących tytoń, z niskim *compliance* (stosowaniem się do zaleceń) i trudnościami ze stosowaniem inhalatorów, z astmą wysiłkową, ze współistnieniem astmy, przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa i nadwrażliwości na ASA oraz inne NLPZ. Zastosowanie montelukastu w dobrze zdefiniowanych fenotypach choroby wpisuje się w zalecane obecnie standardy medycyny spersonalizowanej, które wskazują na najwyższą skuteczność danego postępowania w określonych sytuacjach klinicznych

Piśmiennictwo:

1. *Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2024.* www.ginasthma.com.
2. *Poziomkowska-Gęsicka I, Gazdowska M. 10 powodów, dla których warto stosować montelukast.* *Alergoprofil.* 2023; 19(1): 23-7.
3. *Leff JA, Busse WW, Pearlman D et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction.* *N Engl J Med.* 1998; 339: 147-52.
4. *Kurowski M, Kuna P, Gorski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation.* *Allergy.* 2004; 59: 280-88.
5. *Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 9-14.
6. *Price D, Musgrave SD, Shepstone L et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma controller therapy.* *N Engl J Med.* 2011; 364: 1695-707.

ORCID: M. Kupczyk – ID – <http://orcid.org/0000-0003-0800-7867>

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk
 Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii,
 Uniwersytecki Szpital Kliniczny
 im. N. Barlickiego w Łodzi
 91-350 Łódź, ul. Kopcińskiego 22