

Η αποτελεσματικότητα της Μοντελουκάστης

- Στην αλλεργική ρινίτιδα
- Στη συνύπαρξη αλλεργικής ρινίτιδας και άσθματος

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ν. ΓΚΕΛΗΣ

Ωτορινολαρυγγολόγος, Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Ωτορινολαρυγγολογικής Αλλεργίας

Η ανακούφιση των συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας σπανίως επιτυγχάνεται με τη χρήση μόνο ενός φαρμάκου. Η αποφυγή των ενόχων αλλεργιογόνων για τον ασθενή είναι το πρώτο βήμα της θεραπευτικής αντιμετώπισης των αλλεργικών νόσων, όπως η αλλεργική ρινίτιδα και το αλλεργικό άσθμα ή οι αλλεργικές εκδηλώσεις από τον επιπεφυκότα, τους παρρρινίους κόλπους και το μέσον ούς.

Στους ασθενείς στους οποίους είναι ανέφικτη η αποφυγή των αλλεργιογόνων επιβάλλεται να χρησιμοποιούν ψεκασμούς υπέρτονου διαλύματος φυσιολογικού ορού (osmoclean hypertonic), ξεπλένοντας το ρινικό βλεννογόνο, απομακρύνοντας τα αλλεργιογόνα και προκαλώντας φυσιολογική αποσυμφόρνηση με το μηχανισμό της όσμωσης. Ο καθαρός ρινικός βλεννογόνος, εκτός από την ελάττωση του αριθμού των αλλεργιογόνων, ευνοεί και την πιο άμεση επαφή οποιουδήποτε φαρμάκου χορηγηθεί ενδορρινικά. Τα τοπικά αποσυμφορητικά πρέπει να χρησιμοποιούνται για πολύ σύντομο χρονικό διάστημα (2-3 ημέρες), διότι προκαλούν φαρμακευτική ρινίτιδα. Τα τοπικά αντιισταμινικά, τα συστηματικά αντιισταμινικά τελευταίας γενιάς, τα σταθεροποιητικά των μαστοκυττάρων, η ειδική ανοσοθεραπεία, οι ανταγωνιστές των λευκοτριενίων, π.χ. μοντελουκάστη (Singulair) και τα τοπικά κορτικοστεροειδή, μέσω ειδικών μηχανισμών, τελικά αναστέλλουν τη φλεγμονή του επιθηλίου του βλεννογόνου των ανώτερων και κατώτερων αεραγωγών, η οποία συνοδεύεται και από τα αλλεργικά συμπτώματα. Η σύγχρονη ανοσοθεραπεία με υπογλώσσιες σταγόνες αλλεργιογόνων είναι ευρέως αποδεκτή θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας, η δε εφαρμογή της προλαβαίνει την εγκατάσταση αλλεργικού άσθματος σε σημαντικό αριθμό ασθενών.

Δυστυχώς, ένας μεγάλος αριθμός ασθενών πάσχει ταυτόχρονα από αλλεργική ρινίτιδα και αλλεργικό άσθμα, οπότε ο θεραπευτής είναι αναγκασμένος να αντιμετωπίσει τα συμπτώματα του ανώτερου και

του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος με φάρμακα που πρέπει να έχουν διπλό θεραπευτικό στόχο.

Τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας που προκαλούνται με τη μεσολάβση IgE ανοσοσφαιρινών οφείλονται στην έκλυση διαφόρων ομάδων χημικών μεσολαβητών, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται και τα κυστεϊνύλη-λευκοτριένια (CysLTs). Τα CysLTs πληρούν τα κριτήρια των σχετικών χημικών μεσολαβητών που συμβάλλουν μεταξύ των λοιπών χημικών μεσολαβητών στην πρόκληση των συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας, μέσω των διαφόρων αποτελεσμάτων τους στο ανοσοποιητικό σύστημα και τα παθολογοανατομικά στοιχεία της νόσου¹.

Πρόσφατα έχει εγκριθεί σε διεθνές επίπεδο η χορήγηση της μοντελουκάστης (Singulair), η οποία είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων των κυστεϊνύλη-λευκοτριενίων, στη θεραπεία τόσο της αλλεργικής ρινίτιδας όσο και της αλλεργικής ρινίτιδας και του άσθματος, αφού έχουν προηγηθεί εκτεταμένες έρευνες της αντιμετώπισης μόνο του άσθματος με μοντελουκάστη. Για να αντιμετωπιστούν το άσθμα και η ρινίτιδα με τοπικά κορτικοστεροειδή, αυτά πρέπει να χορηγούνται ενδορρινικά και ενδοβρογχικά. Μέχρι πρόσφατα, μόνο η ενδοφλέβια και η από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών έχει χρησιμοποιηθεί στην αναχαίτιση της αλλεργικής φλεγμονής ταυτόχρονα και στα δύο διαμερίσματα του αναπνευστικού συστήματος. Παρόμοια αποτελέσματα μπορεί να προκαλέσει και το αντι IgE μονοκλωνικό αντίσωμα, ομαλιζουμάμπη, της οποίας δεν έχει ακόμη εγκριθεί η κυκλοφορία στην Ελλάδα. Συνεπώς υπάρχουν διάφορα θεραπευτικά σχήματα ταυτόχρονης αντιμετώπισης της ρινίτιδας και του άσθματος. Η χορήγηση μοντελουκάστης (Singulair), μια φορά την ημέρα από το στόμα, στοχεύει στην αναχαίτιση της αλλεργικής φλεγμονής κατά μήκος όλου του αεραγωγού που ξεκινάει από τη μύτη και καταλήγει στους βρόγχους. Τα θετικά θεραπευτικά αποτελέσματα της μοντελουκάστης επιβεβαιώνουν την υπόθεση «Ένας αεραγωγός

- μία νόσος» (“one-airway-one-disease” hypothesis)^{2,3}.

Μέχρι τώρα έχουν γίνει αρκετές και πειστικές έρευνες των αποτελεσμάτων της μοντελουκάστης στην αλλεργική ρινίτιδα. Ο van Adelsberg και οι συν.⁴ μελέτησαν τη μοντελουκάστη για να αξιολογήσουν τη δράση της σε υγιείς ασθενείς που είχαν όμως συμπτώματα εαρινής αλλεργικής ρινίτιδας. Η μελέτη που έκαναν ήταν πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, καθώς και ενεργά ελεγχόμενη επί 1.214 υγιών, μη καπνιστών, εξωτερικών ασθενών με εαρινή αλλεργική ρινίτιδα, με θετικές δερματικές δοκιμασίες προς εαρινά αλλεργιογόνα και προκαθορισμένα ημερήσια συμπτώματα. Μετά από 3-5 ημέρες λήψης εικονικού φαρμάκου, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν στα τυφλά και τους χορηγήθηκε μοντελουκάστη (Singulair), 10mg εφάπαξ ημερησίως, λοραταδίνη, 10mg εφάπαξ ημερησίως (ένας θετικός μάρτυρας) ή ένα εικονικό φάρμακο (άπαξ ημερησίως) κατά την ώρα της κατάκλισης, επί δύο εβδομάδες. Παρατηρήθηκε ότι η μοντελουκάστη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση όλων των δευτεροπαθών τελικών σημείων της νόσου.

Τα τελικά σημεία περιελάμβαναν τα οφθαλμικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της νύχτας και της ημέρας, τις σφαιρικές εκτιμήσεις γιατρού ασθενούς για την αλλεργική ρινίτιδα, τη ρινοεπιπεφυκίτιδα και την ποιότητα ζωής. Τα αποτελέσματα της μελέτης αξιολογήθηκαν με αυτά της ομάδας των ασθενών που πήραν λοραταδίνη. Η λοραταδίνη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τα αποτελέσματα του εικονικού φαρμάκου, για τα πλείστα τελικά σημεία. Τόσο η μοντελουκάστη όσο και η λοραταδίνη ήσαν καθώς ανεκτά φάρμακα⁴. Ο Ciprandi G. και οι συν.⁵ επέδειξαν ότι η συνδυασμένη χορήγηση αντιλευκοτριαινικού-αντιισταμινικού (μοντελουκάστης-σετιριζίνης) είναι αποτελεσματική στην ανακούφιση των ρινικών συμπτωμάτων στην εποχική αλλεργική ρινίτιδα. Αυτοί οι συνδυασμοί ασκούν επιπλέον αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα, ⇨

⇒ καθώς περιορίζουν τη φλεγμονώδη διήθηση και τα επίπεδα των κυτταροκινών. Επιπλέον η σετιριζίνη μπορεί να ασκεί μεγαλύτερη επωφελή δραστηριότητα από τη δεσλοραταδίνη όταν συγχρηγείται με τη μοντελουκάστη.

Η αποτελεσματικότητα της μοντελουκάστης στο αλλεργικό άσθμα έχει τεκμηριωθεί την τελευταία δεκαετία. Παρόλα αυτά δεν είχαν ανακοινωθεί αποτελέσματα της δράσης της μοντελουκάστης σε ασθενείς που έπασχαν από χρόνια άσθμα και εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα.

Ο Busse WW και οι συν.⁶ έδειξαν ότι σε ασθενείς με χρόνια άσθμα και εποχική ευαισθησία σε αεροαλλεργιογόνα, η θεραπεία με μοντελουκάστη προκαλεί σημαντικό έλεγχο του άσθματος κατά τη διάρκεια της εποχής της αλλεργίας, σε σύγκριση με ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο.

Μια αλλεργική ρινίτιδα ανεπαρκώς ελεγχόμενη σε ασθματικούς ασθενείς μπορεί να συμβάλει στην αύξηση των επιδεινώσεων του άσθματος και τον πτωχότερο έλεγχο των συμπτωμάτων, πράγμα που απαιτεί την αναθεώρηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών⁷.

Φαίνεται επίσης ότι η μοντελουκάστη ασκεί σημαντική ευεργετική επίδραση στα νυκτερινά συμπτώματα των ασθενών με εποχική αλλεργική ρινίτιδα και σε όσους έχουν την ανάγκη θεραπείας των αλλεργικών συμπτωμάτων τους κατά τη διάρκεια της νύχτας⁸.

Η αποτελεσματικότητα της μοντελουκάστης έχει επιδειχτεί και στην ετήσια αλλεργική ρινίτιδα με διπλή τυφή μελέτη χορήγησης 10mg μοντελουκάστης και εικονικού φαρμάκου για 6 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπόκαν

σε έλεγχο τόσο τα ημερήσια, όσο και τα νυκτερινά συμπτώματα της ετήσιας αλλεργικής ρινίτιδας⁹.

Σύμφωνα με τις τρέχουσες αντιλήψεις που έχουν αποδεχτεί την υπόθεση του «ενός αεραγωγού - μίας νόσου», δηλαδή της συνύπαρξης άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας, η χορήγηση ενός φαρμάκου, όπως η μοντελουκάστη, με δυνατότητες ελέγχου των αλλεργικών συμπτωμάτων των ανώτερων και κατώτερων αεραγωγών, δημιουργεί νέες κατευθύνσεις στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των αλλεργικών συμπτωμάτων¹⁰.

Η συνδυασμένη θεραπεία μοντελουκάστης και σετιριζίνης που αρχίζει 6 εβδομάδες πριν από την εποχή της αλλεργιογόνου ανθοφορίας είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας και περιορίζει την αλλεργική φλεγμονή στο ρινικό βλεννογόνο κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής έκθεσης στα αλλεργιογόνα¹¹.

Αν και οι ανταγωνιστές των λευκοτριενίων δεν είναι τόσο αποτελεσματικοί όσο τα ενδορρινικά κορτικοστεροειδή στην αντιμετώπιση των νυκτερινών συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας¹², εν τούτοις βρέθηκε ότι η χορήγηση ενός ανταγωνιστή λευκοτριενίου D4 μπορεί να αποτελέσει συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, οι οποίοι παρουσιάζουν αντίσταση στα τοπικά κορτικοστεροειδή. Η συνεργική χρήση των εισπνεομένων κορτικοστεροειδών και των ανταγωνιστών των λευκοτριενίων θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη¹³. Από την έρευνα που έχει γίνει βρέθηκε ότι η ευεργετική δράση της μοντελουκάστης σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα αρχίζει από τη δεύτερη ημέρα θεραπείας¹⁴.

Βιβλιογραφία

1. Peters-Golden M, Henderson WR Jr. The role of leukotrienes in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005 Jun; 94(6):609-18; quiz 618-20, 669.
2. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004 Oct; 20(10):1549-58.
3. Gillissen A, Hoffken G, Juergens UR. A connection between allergic rhinitis and allergic asthma? The "one-airway-one-disease"-hypothesis. *Pneumologie* 2005 Mar; 59(3):192-200.
4. Van Adelsberg J, Philip G, LaForce CF, Weinstein SF, Menten J, Malice MP, et al. Montelukast Spring Rhinitis Investigator Group. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 Feb; 90(2):214-22.
5. Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M, Schenone G, Ricca V. Antihistamines added to an antileukotriene in treating seasonal allergic rhinitis: histamine and leukotriene antagonism. *Allerg Immunol (Paris)* 2004 Feb; 36(2):67-70, 72.
6. Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS, Meltzer EO, Bird SR, Hustad CM, et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 Jan; 6(1):60-8.
7. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trial. *Clin Exp Allergy* 2005 Jun; 35(6):723-7.
8. Meltzer EO, Philip G, Weinstein SF, LaForce CF, Malice MP, Dass SB, Santanello NC, Reiss TF. Montelukast effectively treats the nighttime impact of seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 2005 Nov-Dec; 19(6):591-8.
9. Patel P, Philip G, Yang W, Call R, Horak F, LaForce C, Gilles L, Garrett GC, Dass SB, Knorr BA, Reiss TF. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005 Dec; 95(6):551-7.
10. Nayak A. A review of montelukast in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother* 2004 Mar; 5(3):679-86.
11. 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 Mar; 59(3):280-8.
12. Nathan RA. Leukotriene receptor antagonists are not as effective as intranasal corticosteroids for managing nighttime symptoms of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Aug; 116(2):463-4.
13. Qu S, Li T, Chen Y, Lin Z, Ou Z. The role of leukotriene D4 antagonist in allergic rhinitis with steroid resistance (chinese). *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2005 Jun; 19(12):557-9.
14. Weinstein SF, Philip G, Hampel FC Jr, Malice MP, Swern AS, Dass SB, et al. Onset of efficacy of montelukast in seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2005 Jan-Feb; 26(1):41-6.
15. Mihaltan F. Bronchial asthma and allergic rhinitis: a new therapeutic challenge. Disfunction co-morbidities-shared therapies? *Pneumologia* 2005 Jan-Mar; 54(1):25-7. 