

Η χρήση των στατινών μειώνει το ρυθμό έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας

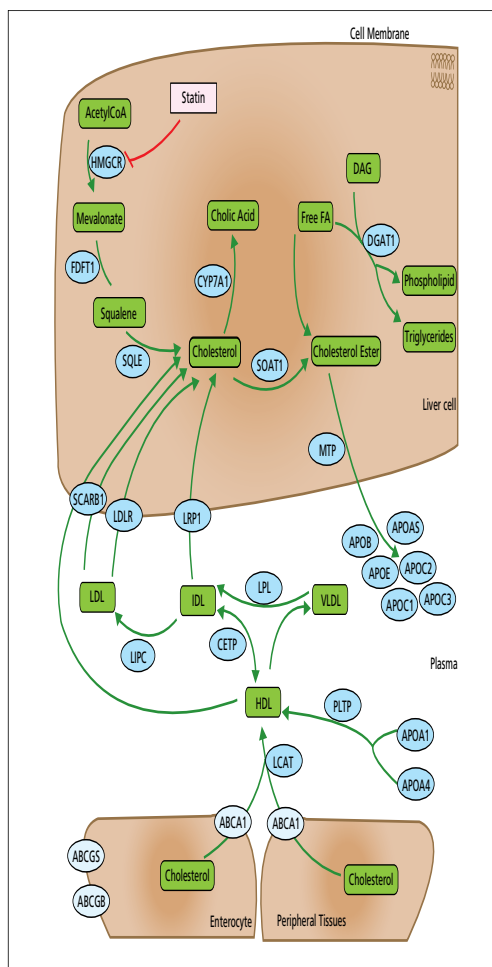
Μελέτη φυσιολογικής γήρανσης

Statin Use Reduces Decline in Lung Function VA Normative Aging Study

Stacey E. Alexeeff¹, Augusto A. Litonjua², David Sparrow^{2,3}, Pantel S. Vokonas³, and Joel Schwartz^{1,2}
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2007; 176:742-747

Ο ρυθμός έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας έχει συσχετιστεί θετικά με τη θνητότητα από κάθε αιτία. Οι καπνιστές και οι πάσχοντες από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια εμφανίζουν αυξημένο ρυθμό έκπτωσης της πνευμονικής τους λειτουργίας, γεγονός που έχει συσχετισθεί άμεσα με την έντονη φλεγμονή και το οξειδωτικό stress που υφίσταται το αναπνευστικό τους σύστημα λόγω του καπνίσματος. Η χρήση των στατινών είναι γνωστό ότι έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες στον οργανισμό. Με βάση τα παραπάνω στοιχεία η παρούσα μελέτη εξετάζει την επίδραση των στατινών, μιας ομάδας ουσιών που ευρέως χρησιμοποιούνται για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, στο ρυθμό έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας των ηλικιωμένων ανθρώπων και κατά πόσο η επίδραση αυτή επηρεάζεται από το κάπνισμα.

Πραγματοποιήθηκαν 2.136 μετρήσεις πνευμονικής λειτουργίας σε 803 ηλικιωμένα άτομα κατά τη διάρκεια της Normative Aging Study (μελέτη φυσιολογικής γήρανσης). Η πνευμονική λειτουργία των παραπάνω ατόμων μετρήθηκε δύο έως τέσσερις φορές από το 1995 έως και το 2005 (FVC και FEV1). Ταυτόχρονα, σε κάθε επίσκεψη καταγραφόταν η χρήση στατινών και η καπνιστική συνήθεια. Τα αποτελέσματα της πνευμονικής λειτουργίας



εξετάστηκαν ως προς τη χρήση των στατινών: όσοι δεν λάμβαναν στατίνες εμφάνιζαν ετήσια μείωση του FEV1 κατά 23.9ml, ενώ όσοι λάμβαναν κατά 10.9ml.

Επίσης, η επίδραση της λήψης στατινών στην πνευμονική λειτουργία εξετάστηκε σε σχέση με την καπνιστική συνήθεια. Τα εξετασθέντα άτομα χωρίστηκαν σε τέσσερις

ομάδες: α) μη καπνιστές, β) πρώην καπνιστές (διακοπή περισσότερο από 10 χρόνια), γ) πρώην καπνιστές (διακοπή λιγότερο από 10 χρόνια) και δ) καπνιστές. Από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης φαίνεται ότι η θετική επίδραση των στατινών στο ρυθμό έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας διαφοροποιείται από το ιστορικό καπνίσματος. Γενικά, βρέθηκε μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε τρεις παραμέτρους, το χρόνο από την πρώτη επίσκεψη, τη λήψη των στατινών και την καπνιστική συνήθεια ($p < 0.001$). Τα αποτελέσματα αφορούσαν τόσο στον FEV1 όσο και στην FVC. Η παραπάνω μελέτη (αν και δεν είναι τυχαιοποιημένη) είναι η πρώτη που προτείνει μία ακόμη ευεργετική επίδραση των στατινών στην υγεία των ηλικιωμένων ατόμων, τη μείωση του ρυθμού έκπτωσης της πνευμονικής τους λειτουργίας.

Η παραπάνω δράση τους συσχετίζεται με το ιστορικό καπνίσματος. Αν και τα στοιχεία δεν είναι αρκετά, μιας και οι συγκρινόμενες ομάδες εμφάνιζαν σημαντική ετερογένεια, φαίνεται να υπάρχει μία τάση να ωφελούνται περισσότερο όσοι έχουν διακόψει το κάπνισμα πρόσφατα ή παλαιότερα, σε σχέση με όσους συνεχίζουν να καπνίζουν και τους μη καπνιστές. Η χρήση των στατινών για τη θεραπεία αναπνευστικών παθήσεων και κυρίως της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, θα πρέπει να εξεταστεί σε κλινικές μελέτες, καθώς και η επίδρασή τους στην αναπνευστική λειτουργία όσων έχουν διακόψει το κάπνισμα.

Η επίδραση των επεμβάσεων θεραπείας της παχυσαρκίας στη θνητότητα των παχύσαρκων Σουηδών

Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects

Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos A, Lönroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G and Carlsson L, for the Swedish Obese Subjects Study
N Engl J Med 2007; 357:741-52

Η παχυσαρκία, οριζόμενη ως δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) μεγαλύτερος από 30, αποτελεί μια σύγχρονη πάθηση του αναπτυγμένου κόσμου, της οποίας η επίπτωση αυξάνεται συνεχώς. Η σοβαρή παχυσαρκία είναι γνωστό ότι συσχετίζεται με τη θνητότητα και μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης κατά 5 με 20 χρόνια. Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιείται ολόένα και μεγαλύτερος αριθμός χειρουργικών επεμβάσεων με σκοπό την απώλεια βάρους, χωρίς όμως να έχει επαρκώς μελετηθεί η επίδρασή τους στη θνητότητα των παχύσαρκων ασθενών. Η μελέτη αυτή που πραγματοποιήθηκε στη Σουηδία έχει αυτό ακριβώς το σκοπό: να ελέγξει την θνητότητα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση θεραπείας της παχυσαρκίας, σε σχέση με αυτή όσων αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά.

Στα πλαίσια της προοπτικής ελεγχόμενης μελέτης παχύσαρκων Σουηδών (Swedish Obese Subjects study, SOS) μελετήθηκαν 4.047 ασθενείς. Οι 2.010 υποβλήθηκαν σε επέμβαση θεραπείας της παχυσαρκίας (χειρουργική ομάδα) και οι 2.037 αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (ομάδα ελέγχου). Η περίοδος παρακολούθησης ήταν 10.9 χρόνια και στοιχεία για την κατάσταση της υγείας τους στο τέλος αυτής της περιόδου συγκεντρώθηκαν από το 99.9% των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη.

Η μέση μεταβολή βάρους για την ομάδα ελέγχου ήταν $\pm 2\%$ για μια περίοδο 15 ετών, κατά την οποία έγινε καταμέτρηση. Η μέγιστη απώλεια βάρους για τους παχύσαρκους που υποβλήθηκαν σε επέμβαση θεραπείας της παχυσαρκίας παρατηρήθηκε μετά από 1-2 χρόνια και ήταν για τη γαστρική παράκαμψη 32%, την ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική 25% και το γαστρικό δακτύλιο 20%. Μετά από 10 χρόνια η απώλεια βάρους ήταν 25%, 16% και 14% αντίστοιχα. Καταγράφηκαν 129 θάνατοι στην ομάδα ελέγχου και 101 θάνατοι στη χειρουργική ομάδα.

Ο μη προσαρμοσμένος δείκτης κινδύνου (unadjusted hazard ratio) ήταν για τη χειρουργική ομάδα 0.76 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.04$), ενώ ο προσαρμοσμένος με βάση την ηλικία, το φύλο και τους παράγοντες κινδύνου (adjusted hazard ratio) ήταν 0.71 ($p=0.01$). Οι συχνότερες αιτίες θανάτου ήταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου (ομάδα ελέγχου 25 άτομα, χειρουργική ομάδα 13 άτομα) και ο καρκίνος (ομάδα ελέγχου 47 άτομα, χειρουργική ομάδα 29 άτομα).

Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι επεμβάσεις θεραπείας της παχυσαρκίας σχετίζονται με μακροχρό-



νια απώλεια βάρους και μειωμένη θνητότητα από κάθε αιτία. Η παραπάνω μελέτη είναι σημαντική, καθώς επιβεβαιώνει τη θετική επίδραση των επεμβάσεων θεραπείας της παχυσαρκίας στη θνητότητα των παχύσαρκων, η οποία γίνεται εμφανέστερη όταν προσαρμόζεται σε γνωστούς παράγοντες κινδύνου. Δεν είναι βέβαια τυχαίοποιημένη, αλλά είναι προφανείς οι δυσκολίες τυχαίοποίησης αυτών των ατόμων.

Είναι σημαντικό, όμως, να πραγματοποιηθούν καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες μεγάλης κλίμακας, που να απαντούν σε σημαντικά ερωτήματα, όπως ποιο είναι το καλύτερο είδος επέμβασης και ποια η επίδραση αυτών των επεμβάσεων στη θνητότητα, όταν συνυπολογίζεται ο BMI, η συνολική απώλεια βάρους και η ηλικία πραγματοποίησης της επέμβασης. ➔

⇒ Σακχαρώδης Διαβήτης και κίνδυνος για θανατηφόρο ισχαιμική καρδιακή νόσο ανάλογο με το φύλο:

18ετής παρακολούθηση 74.914 ατόμων στη μελέτη HUNT1

Diabetes mellitus and risk of fatal ischaemic heart disease by gender: 18 years follow-up of 74.914 individuals in the HUNT 1 Study

*Dale AC, Nilsen TI, Vatten L, Midthjell K, Wiseth R
Eur Heart J 2007*

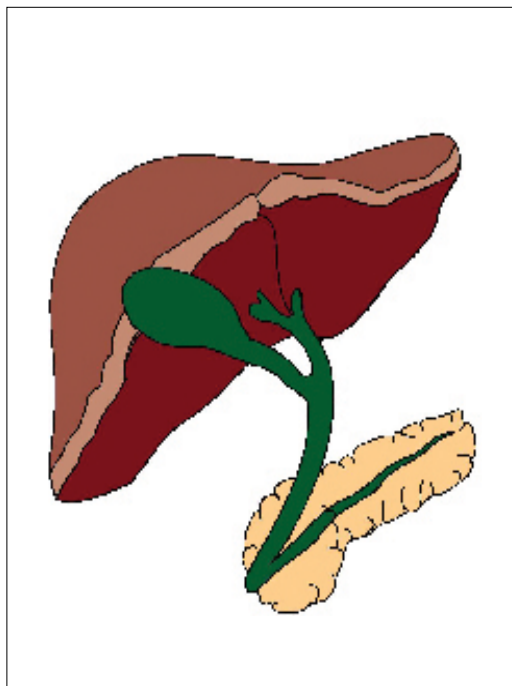
Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης και έχει συνδεθεί με αυξημένη επίπτωση αγγειακών επιπλοκών και ιδιαίτερα στεφανιαίας νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Από προηγούμενες μελέτες έχει παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες με ΣΔ, η οποία προσεγγίζει τα αντίστοιχα ποσοστά των ανδρών με ΣΔ, εξαλείφοντας το φυλετικό πλεονέκτημα που παρουσιάζουν οι γυναίκες σε σχέση με την καρδιαγγειακή νόσο. Όμως τα στοιχεία για την παραπάνω θεωρία υπήρξαν έως σήμερα ελλιπή, λόγω σχετικώς βραχείας παρακολούθησης των ασθενών και έλλειψης ειδικής αναφοράς στο φύλο στις περισσότερες σχετικές μελέτες.

Η παρούσα μελέτη ασχολείται με τη θνητότητα από στεφανιαία νόσο, που σχετίζεται με το ΣΔ και πώς αυτή η συσχέτιση επηρεάζεται από το φύλο και από την επιβεβαιωμένη αγγειακή νόσο (στεφανιαία νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).

Πρόκειται για μια μελέτη (HUNT Study) που πραγματοποιήθηκε στο Nord-Trondelag County της Νορβηγίας. Σε αυτή εισηχθησαν όλα τα άτομα ηλικίας 20 ετών και άνω κατά την περίοδο 1984-86.

Το ιδιαίτερο στοιχείο της μελέτης είναι ο μεγάλος αριθμός των συμμετεχόντων και η μακρόχρονη παρακολούθησή τους. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη έφθασαν τους 74.914, κι απ' αυτούς οι 2.100 έπασχαν από ΣΔ. Κατά τη διάρ-



κεια της 18ετούς παρακολούθησης πέθαναν 19.967 άτομα. Μεταξύ των ατόμων που δεν έπασχαν από διαβήτη ή αγγειακή νόσο κατά τη στιγμή της εισαγωγής τους στη μελέτη, οι άνδρες είχαν διπλάσια εμφάνιση θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου από τις γυναίκες (HR 2.20, CI 2.00-2.41).

Μεταξύ των ατόμων με διαβήτη, αυτή η διαφορά στο φύλο μειώθηκε σημαντικά (HR 1.25, CI 0.9-1.72). Στα άτομα με ΣΔ και επιβεβαιωμένη αγγειακή νόσο, η θνητότητα από θανατηφόρο στεφανιαία νόσο ήταν όμοια ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες (HR 1.1, CI 0.79-1.64). Η ειδική ανάλυση φύλου έδειξε ισχυρότερη συσχέτιση του διαβήτη με τη θνητότητα από στεφανιαία νόσο στις γυναίκες (HR 2.71, CI 2.33-3.16) σε σύγκριση με τους

άνδρες (HR 1.98, CI 1.70-2.30, δοκιμασία για αλληλεπίδραση, $p < 0.01$). Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι ο διαβήτης είναι ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης για θνητότητα από στεφανιαία νόσο στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Η παρουσία του ΣΔ εξασθενεί τη συνήθη διαφορά μεταξύ των δύο φύλων που υπάρχει στη θνητότητα από στεφανιαία νόσο, ενώ σε ταυτόχρονη παρουσία διαβήτη και αγγειακής νόσου αυτή η διαφορά εξαφανίζεται.

Στα μειονεκτήματα της μελέτης συγκαταλέγεται το γεγονός ότι η ύπαρξη διαβήτη και αγγειακής νόσου ανιχνεύονταν με ερωτηματολόγια προς τους εξεταζόμενους, καθώς και η παρουσία πολλών άλλων συγχυτικών παραγόντων μεταξύ των ομάδων που εξετάζονταν, όπως η αυξημένη επίπτωση παχυσαρκίας στις γυναίκες και οι καπνιστικές συνήθειες.

Η παραπάνω μελέτη είναι σημαντική, καθώς αφορά σ' ένα μεγάλο αριθμό ατόμων που παρακολουθήθηκαν για μακρύ χρονικό διάστημα.

Καταδεικνύει τη σαφή μακρόχρονη συσχέτιση του ΣΔ με την ύπαρξη σοβαρής και ενίοτε θανατηφόρας στεφανιαίας νόσου και επιβεβαιώνει το γεγονός ότι οι γυναίκες με διαβήτη και αγγειακή νόσο εμφανίζουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο και συνεπώς χρήζουν επιθετικής αγωγής προς την κατεύθυνση αυτή.

Είναι σαφές πως είναι απαραίτητες ανάλογες μελέτες που δείχνουν την επίδραση του παγκόσμιου αυτού προβλήματος του σακχαρώδη διαβήτη στη μακροχρόνια νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών. ⇒



Λευκοτριένια: Μια ενδιαφέρουσα ανασκόπηση

Leukotrienes: An interesting review

Marc Peters-Golden, William R. Henderson Jr

N Engl J Med 2007; 357:1841-54

Τα λευκοτριένια («λευκο-» προερχόμενο από τα λευκά αιμοσφαίρια και «-τριένια» από τους τρεις συνδεδεμένους διπλούς δεσμούς) αποτελούν μία οικογένεια παραγώγων της οδού της 5-λιποξυγενάσης στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος.

Τα κυστεϊνικά λευκοτριένια C4, D4 και E4 είναι υπεύθυνα για τη βιολογική δραστηριότητα η οποία ήταν παλαιότερα γνωστή ως «βραδέως αντιδρώσα ουσία της αναφυλαξίας» και η αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών των τύπου 1 υποδοχέων των κυστεϊνικών λευκοτριενίων (CysLT1) στο άσθμα επιβεβαιώνει τη σημασία των κυστεϊνικών λευκοτριενίων και των CysLT1 σε αυτό το νόσημα. Στο άρθρο αυτό επιχειρείται μια ανασκόπηση τόσο των ήδη εγκατεστημένων γνώσεων όσο και των πρόσφατων εξελίξεων σχετικά με τα λευκοτριένια.

Τα λευκοτριένια στη νόσο

Τα λευκοτριένια παρουσιάζουν πολλαπλή βιολογική δραστηριότητα και έχουν προταθεί ως σημαντικοί παράγοντες σε διεργασίες πολυάριθμων νοσημάτων. Ο ρόλος των λευκοτριενίων έχει πιστοποιηθεί με κλινικές δοκιμές αντιλευκοτριενικών παραγόντων για το άσθμα και άλλες ασθένειες.

Άσθμα – Αντιλευκοτριενικά φάρμακα ως παράγοντες ελέγχου

Τα οφέλη της αντιλευκοτριενικής θεραπείας (για παράδειγμα αναστολή της 5-λιποξυγενάσης μέσω της ζιλευτόνης και αποκλεισμός των CysLT1 μέσω της μοντελουκάστης και ζαφιλουκάστης) σε παιδιά και ενήλικες με άσθμα είναι η βελτιωμένη πνευμονική λειτουργία, η μείωση των ημερήσιων και νυχτερινών συμπτωμάτων, η ελαττωμένη ανάγκη για χρήση βραχείας δράσης β2 αγωνιστών διάσωσης, λιγότερους παροξυσμούς άσθματος και βελτιωμένη ποιότητα ζωής. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είναι πιο ισχυρά σε σχέση με τους αντιλευκοτριενικούς παράγοντες και για το λόγο αυτό προτιμώνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Ωστόσο, η αντιλευκοτριενική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί εξαρχής σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν κορτικοστεροειδή. Οι αντιλευκοτριενικοί παράγοντες παρουσιάζουν ένα πρόσθετο όφελος στους ασθενείς των οποίων η νόσος δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, γεγονός το οποίο ίσως αντικατοπτρίζει την ανικανότητα των κορτικοστεροειδών να αναστείλουν τις οδούς των λευκοτριενίων.

Παρά το γεγονός ότι τα στοιχεία που προκύπτουν από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες έρευνες, υποδεικνύει ότι οι αντιλευκοτριενικοί παράγοντες είναι υποδεέστεροι των μακράς δράσης β2 αγωνιστών σαν επιπρόσθετη των κορτικοστεροειδών θεραπεία (ειδικά σε σχέση με τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μοντελουκάστη παρουσιάζει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τους μακράς δράσης β2 αγωνιστές στον περιορισμό των συμπτωμάτων και των

παροξυσμών του άσθματος). Μερικοί ασθενείς με άσθμα είναι ιδιαίτερα καλοί υποψήφιοι για αντιλευκοτριενική θεραπεία. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα. Η ρινική συμφόρηση και η ρινόρροια στην αλλεργική ρινίτιδα μειώνονται με τη μοντελουκάστη σε βαθμό παρόμοιο με τα αντιισταμινικά αλλά χαμηλότερο σε σχέση με τα τοπικά κορτικοστεροειδή. Εφόσον η αλλεργική ρινίτιδα είναι συχνά παρούσα σε ασθενείς με άσθμα και επιπλέκει τη θεραπεία του, ένας λευκοτριενικός υποδοχέας θα μπορούσε να βελτιώσει τη συμπτωματολογία του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού. Παρ' όλα αυτά, δοκιμές της χρήσης της μοντελουκάστης με σκοπό τη μείωση της ανάγκης για άλλες ρινικές θεραπείες σε ασθενείς με άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα είχαν διιστάμενα αποτελέσματα.

Η μοντελουκάστη επίσης παρέχει προστασία από το άσθμα που σχετίζεται με την άσκηση. Μία μονήρης από του στόματος δόση μοντελουκάστης είναι εξίσου αποτελεσματική με την εισπνεόμενη σαλιμετερόλη, ένα μακράς δράσης αγωνιστή, στην προστασία από το άσθμα που σχετίζεται με την άσκηση και η συχνή της χρήση κατά τη διάρκεια δύο μηνών δε συνδέθηκε με την ανάπτυξη απευαισθητοποίησης, όπως συμβαίνει με τη χρήση σαλιμετερόλης.

Οι αντιλευκοτριενικοί παράγοντες είναι επίσης ωφέλιμοι για ασθενείς με άσθμα ευαίσθητο στην ασπιρίνη, μία κατάσταση στην οποία η παραγωγή πολύ υψηλών επιπέδων κυστεϊνικών λευκοτριενίων είναι τυπική. Παρ' όλα αυτά, ακόμη και ανάμεσα σε τέτοιους ασθενείς, τα φάρμακα διαφέρουν σχετικά με την ικανότητά τους να εξασθενίσουν την ανταπόκριση στη δοκιμασία πρόκλησης με ασπιρίνη. Εφαρμογές της αντιλευκοτριενικής θεραπείας που παραμένουν υπό έρευνα είναι η αντιμετώπιση επίμονων αναπνευστικών συμπτωμάτων σε παιδιά μετά από λοίμωξη με τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό και η αντιμετώπιση των ασθματικών παροξυσμών σε παιδιά και ενήλικες.

Αποτελέσματα των αντιλευκοτριενικών παραγόντων στην αναδιαμόρφωση (remodeling) των αεραγωγών

Δομικές μεταβολές γνωστές ως «αναδιαμόρφωση των αεραγωγών», οι οποίες συνίστανται σε αύξηση του αριθμού των καυκοειδών κυττάρων των αεραγωγών και της λείας μυϊκής μάζας, καθώς επίσης και της εναπόθεσης υποεπιθηλιακού κολλαγόνου, συμβάλλουν στην προοδευτική απώλεια της πνευμονικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια άσθμα. Για το λόγο αυτό, το επιθυμητό χαρακτηριστικό της θεραπείας ελέγχου του άσθματος είναι η ικανότητά της να βελτιώνει την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών. Η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών φαίνεται ότι είναι ανθεκτική στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Παρ' όλα αυτά, σε ένα μοντέλο ποντικών με χρόνια αλλεργικό άσθμα, ο αποκλεισμός των CysLT1 με την μοντελουκάστη ανέστρεψε τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών. Οι ινομουβλάστες, που είναι μεσεγχυματικά κύτταρα με χαρα-

κτηριστικά τόσο ινοβλαστών, όσο και λείων μυϊκών κυττάρων, έχει θεωρηθεί ότι συμμετέχουν στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών εξαιτίας της μεγάλης ικανότητάς τους για κολληγονική σύνθεση. Στο ατοπικό άσθμα, η επαγόμενη από το αντιγόνο αύξηση του αριθμού των ινοβλαστών στο τοίχωμα του αεραγωγού περιορίζεται από τη θεραπεία με μοντελουκάστη αλλά το εάν τα αντιλευκοτριενικά φάρμακα αποτρέπουν ή βελτιώνουν την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών σε ασθενείς με άσθμα παραμένει άγνωστο.

Ανταπόκριση στους αντιλευκοτριενικούς παράγοντες

Εφόσον το άσθμα περιλαμβάνει πολυπληθούς διαμεσοληβητές, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα των παραγόντων που στοχεύουν μόνο τα συνθετικά της οδού της 5-λιποξυγενάσης είναι περιορισμένη και μεταβλητή. Γιατί τα αντιλευκοτριενικά φάρμακα είναι αποτελεσματικά για μερικούς ασθενείς και αναποτελεσματικά για άλλους;

Μία εξήγηση για την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών είναι ότι οι CysLT1 συμβάλλουν σε πολλές απόψεις της παθογένειας του άσθματος εκτός από τη σύσπαση των βρογχικών λείων μυών. Για παράδειγμα, οι CysLT1 επηρεάζουν τις συστηματικές ανοσολογικές αποκρίσεις και παρουσιάζουν αμφίδρομη αλληλεπίδραση με τις κυτταροκίνες.

Οι διακυμάνσεις στην ανταπόκριση των ασθενών με άσθμα στα κορτικοστεροειδή και στους β2 αγωνιστές διαφωτίστηκαν από μελέτες με ένα αντιλευκοτριενικό παράγοντα. Σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με τέτοια φάρμακα, τα συμπτώματα μειώθηκαν σε σύγκριση με τη γραμμή αναφοράς, στο 60-80% των ασθενών, ενώ βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας σημειώθηκε μόλις στο 35-50% αυτών των ασθενών. Αυτή η ασυνέπεια στα αποτελέσματα μπορεί να οφείλεται σε διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς σε σχέση με τη βιολογία των λευκοτριενίων, το γονότυπο ή τα κλινικά χαρακτηριστικά.

Μετά από αυθόρμητα επεισόδια βρογχόσπασμου σε ασθενείς με άσθμα ή μετά από δοκιμασία πρόκλησης με αλλεργιογόνα, άσκηση ή ασπιρίνη σε επιρρεπείς ασθενείς, τα επίπεδα των κυστεϊνικών λευκοτριενίων αυξάνονται στα υγρά των αεραγωγών και στα ούρα. Το ουρικό LTE₄, ένας δείκτης της ολικής σωματικής παραγωγής κυστεϊνικών λευκοτριενίων, είναι ένας πιθανός προγνωστικός παράγοντας της ανταπόκρισης στο φάρμακο και έχουν αναφερθεί σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ υψηλών επιπέδων ουρικού LTE₄ και ανταπόκρισης στους αντιλευκοτριενικούς παράγοντες. Άλλες μελέτες, ωστόσο, έχουν δείξει είτε απουσία τέτοιας συσχέτισης, είτε ανάστροφη συσχέτιση. Φαίνεται ότι τεχνικοί περιορισμοί και αυθόρμητες μεταβολές στα επίπεδα του ουρικού LTE₄ μειώνουν την αξία του σαν ένα ισχυρό προγνωστικό παράγοντα της ανταπόκρισης στην αντιλευκοτριενική θεραπεία σε μεμονωμένους ασθενείς. Η σύνθεση λευκοτριενίων από καλλιέργεια λευκοκυττάρων είναι επίσης αναξιόπιστος προγνωστικός παράγοντας της κλινικής ανταπόκρισης στην παραλουκάστη.

Σε ασθενείς με άσθμα, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με αναστολέα της 5-λιποξυγενάσης, πολυμορφισμοί στον υποκινητή του γονιδίου της 5-λιποξυγενάσης (ALOX5) συνδέθηκαν με μειωμένη βελτίωση της ροής του αέρα. Παρ' όλα αυτά, καθώς αυτές οι γενετικές μεταβολές συμβαίνουν σε λιγότερο από το 10% των ασθενών με άσθμα, μπορούν να εξηγήσουν μόνο ένα μέρος της μη ανταπόκρισης στους τροποποιητές των λευκοτριενίων. Αντιθέτως, μια αντιμετάθεση A σε C στην περιοχή σύνθεσης του υποκινητή της LTC₄ συμβαίνει περίπου στο 20-40% των ασθενών με άσθμα και σχετίζεται με αυξημένη σύν-

θεση κυστεϊνικών λευκοτριενίων. Μία πιθανή σχέση μεταξύ αυτής της μεταβλητής αλληλεπιδράσεως και της κλινικής ανταπόκρισης σε διάφορους CysLT1 ανταγωνιστές έχει πρόσφατα αναφερθεί ότι σχετίζεται με βελτιωμένη ανταπόκριση στη μοντελουκάστη. Είναι πιθανό ότι αυτές οι φαρμακογενετικές παραλλαγές ποικίλουν ανάλογα με τη γεωγραφική προέλευση του εξεταζόμενου πληθυσμού. Εφόσον τα επίπεδα των λευκοτριενίων και των υποδοχέων τους επηρεάζονται σημαντικά από ουσίες όπως οι κυτταροκίνες, η ανάλυση της ανταπόκρισης στην αντιλευκοτριενική θεραπεία πρέπει να λάβει υπόψη της τα γονίδια των μορίων που βρίσκονται εκτός της οδού των λευκοτριενίων.

Ορισμένα χαρακτηριστικά των ασθενών έχουν συσχετισθεί με την ανταπόκριση σε αντιλευκοτριενικά φάρμακα. Το όφελος είναι πιο πιθανό για παιδιά σε σχέση με τους ενηλίκους και σε μικρότερα σε σχέση με μεγαλύτερα παιδιά. Επιπλέον, επιπρόσθετοι παράγοντες όπως το κάπνισμα και η παχυσαρκία μπορεί να σχετίζονται με την κατανόηση των κλινικών επιπτώσεων των αντιλευκοτριενικών παραγόντων. Αν και σε μία μελέτη η επίδραση του ελέγχου του άσθματος με εισπνεόμενη δεκλόμεθαζόνη ελαττώθηκε με την αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος, τέτοια ελάττωση δεν παρατηρήθηκε με την μοντελουκάστη, γεγονός που υπονοεί ότι το σχετικό όφελος της μοντελουκάστης μπορεί να είναι μεγαλύτερο στους παχύσαρκους ασθενείς. Παρομοίως, ασθενείς με άσθμα οι οποίοι καπνίζουν παρουσίασαν μεγαλύτερη ανταπόκριση στη μοντελουκάστη σε σχέση με τους μη καπνίζοντες.

Θεραπευτικές δοκιμές των αντιλευκοτριενικών παραγόντων

Εφόσον είναι αδύνατο να προβλέψει κανείς την ανταπόκριση στην αντιλευκοτριενική θεραπεία σε ένα μεμονωμένο ασθενή, μία θεραπευτική δοκιμή στον ασθενή μπορεί να είναι απαραίτητη. Βελτίωση των συμπτωμάτων ή μειωμένη ανάγκη για βρογχοδιασταλτικά διάσωσης μπορούν να γίνουν αντιληπτά με την αντιλευκοτριενική θεραπεία ακόμη και από την πρώτη ημέρα της θεραπείας, εφόσον τα κυστεϊνικά λευκοτριενία αυξάνουν τον τόνο των βρόγχων. Μείωση των επιπέδων του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου και βρογχική υπεραντιδραστικότητα εμφανίζονται μέσα σε μία με δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας και βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας μετά από περίοδο εβδομάδων ή μηνών. Μία περίοδος δοκιμής 1-2 μηνών συνιστάται.

Η μοντελουκάστη είναι ο πιο κοινά χρησιμοποιούμενος αναστολέας της οδού των λευκοτριενίων εξαιτίας της ευκολίας στη χρήση της, το καλό προφίλ ασφαλείας και τη συνταγογράφησης της μία φορά την ημέρα. Παρ' όλα αυτά, η χρήση αυτού του ανταγωνιστή των CysLT1 αγνοεί πιθανή εμπλοκή των CysLT2 στα αποτελέσματα που οφείλονται στη διαμεσοληβητική σύνθεση των κυστεϊνικών λευκοτριενίων. Η μοντελουκάστη επίσης δεν αναστέλλει άλλα προϊόντα της οδού της λιποξυγενάσης και κυρίως το LT_{B4}. Η έλλειψη επίδρασης στο LT_{B4} θα μπορούσε να είναι σημαντική καθώς αυτός ο παράγοντας χημειοταξίας και ενεργοποίησης των λευκοκυττάρων πιθανώς συνδέεται με το σοβαρό άσθμα και τις ασθματικές εξάρσεις. Για το λόγο αυτό, ένας αναστολέας της 5-λιποξυγενάσης θα μπορούσε να έχει καλύτερη αποτελεσματικότητα από ένα ανταγωνιστή CysLT1. Αν και αναδρομικά δεδομένα υποστηρίζουν την πιθανότητα ότι η ζιλευτόνη είναι πιο αποτελεσματική στο σοβαρό σε σχέση με το μέτριο άσθμα, δεν υπάρχουν στοιχεία μεγάλης κλίμακας και προοπτικές συγκρίσεις ανάμεσα σε έναν αναστολέα της λευκοτριενικής σύνθεσης και ενός ανταγωνιστή CysLT1.