

# Analiza prijava sumnji na nuspojave montelukasta u Republici Hrvatskoj

---

**Todorović, Doris**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:391601>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-20**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Doris Todorović**

**ANALIZA PRIJAVA SUMNJI NA NUSPOJAVE MONTELUKASTA U REPUBLICI  
HRVATSKOJ**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin**

**Split, rujan 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Doris Todorović**

**ANALIZA PRIJAVA SUMNJI NA NUSPOJAVE MONTELUKASTA U REPUBLICI  
HRVATSKOJ**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin**

**Split, rujan 2022.**

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet

Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 74. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 21. sjednici fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 14. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, mag. pharm.

## ANALIZA PRIJAVA SUMNJI NA NUSPOJAVE MONTELUKASTA U REPUBLICI HRVATSKOJ

Doris Todorović, broj indeksa: 221

### Sažetak

**Cilj:** Cilj ovog rada bio je utvrditi ukupni broj prijavljenih sumnji na nuspojave montelukasta u Republici Hrvatskoj u promatranom periodu od 1. siječnja 2005. do 1. srpnja 2021. godine te utvrditi prema klasifikaciji po organskim sustavima (MedDRA) koji organski sustavi su bili najzastupljeniji prilikom prijave.

**Materijali i metode:** Zabilježene prijave sumnji na nuspojave, analizirane su s obzirom na spol, dob i zanimanje prijavitelja, kao i s obzirom na ozbiljnost prijavljene nuspojave i tip nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava (MedDRA). Dodatno promatrane su sumnje na interakcije istovremeno primijenjenih lijekova i montelukasta u zaprimljenim prijavama. Upotrebnom programa *Microsoft Excel 2016* (One Microsoft Way, Redmond, Washington, U.S.) napravljena je deskriptivna statistička analiza te su rezultati prikazani kao cijeli brojevi i postoci.

**Rezultati:** Od 2005. do 2021 je sveukupno zabilježeno 125 prijava. 50 posto ih je u ženskog spola. Najčešće su u djece, u dobi od 2 do 11 godina. Najviše prijava zabilježeno je od strane liječnika (66%), a najmanje od strane pacijenata. Najviše prijava bilo je 2014. godine. Deset najčešće prijavljenih sumnji na nuspojave bili su bolovi u trbuhu, umor, glavobolja, noćne more, nesanica, agresivnost, hiperaktivnost, kašalj, dijareja i poremećaj spavanja. Prema klasifikaciji po organskim sustavima (MedDRA), najveći broj prijava sumnji na nuspojavu pripada skupini XIX. Psihijatrijski poremećaji (33%). Djelatne tvari za koje je uočeno da su se najčešće primjenjivale istovremeno s montelukastom u situacijama kada su zabilježene prijave sumnji na nuspojave su salbutamol (6%) i loratadin (6%).

**Zaključak:** U promatranom periodu prijavljeno je 125 sumnji na nuspojave montelukasta. Najviše prijava zabilježeno je u pacijenata dječje dobi. S obzirom na klasifikaciju po organskim sustavima, najčešće prijavljene nuspojave bile su vezane uz psihijatrijske poremećaje i živčane poremećaje.

**Ključne riječi:** montelukast, nuspojava, astma

**Rad sadrži:** 74 stranice, 13 slika, 8 tablica, 86 referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

### Sastav povjerenstva za obranu:

1. doc. dr. sc. Josipa Bukić, predsjednica
2. doc. dr. sc. Doris Rušić, član
3. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, član - mentor

**Datum obrane:** 26. rujna 2022.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu, Šoltanska 2

## BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Mentor:** Asst. Prof. Ana Šešelja Perišin, MPharm, PhD

### ANALYSIS OF SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTION REPORTS ON MONTELUKAST IN CROATIA

Doris Todorović, index number: 221

#### Summary

**Objectives:** The aim of this study was to assess the total number of adverse reactions on montelukast in the Republic of Croatia from 1<sup>st</sup> of January 2005. to 1<sup>st</sup> of July 2021. Additionally, the goal was to determine which organic system (MedDRA) was the most represented one in the reports.

**Materials and methods:** The recorded adverse reactions were analysed in view of the gender, age and profession of the reporter, while also taking into consideration the seriousness of the adverse reaction and the type of adverse reaction by the classification of the organic systems in the Medical Dictionary for Regulatory Activities. Additionally, interactions of concurrently applied medications were studied in the reports. Descriptive statistical analysis was performed by using *Microsoft Excel 2016* (One Microsoft Way, Redmond, Washington, U. S.) The results were presented as whole numbers and percentages.

**Results:** From 2005 to 2021, 125 reports were received. 50 % of them were noted in females. They are most common in children, aged 2 to 11 (42 %). Medical doctors were the most common reporters (66 %). The highest number of reports were noted in 2014. The ten most frequently reported suspected side effects were abdominal pain, fatigue, headache, nightmares, insomnia, aggressiveness, hyperactivity, cough, diarrhea, and sleep disturbance. According to MedDRA, the largest number of reported cases is in group XIX. psychiatric disorders (33 %). Active substances which were most commonly in interaction with montelukast with adverse reactions were salbutamol (6 %) and loratadine (6 %).

**Conclusion:** In the observed period, 125 suspected adverse reactions on montelukast were reported. Most reports were noted in children. Regarding the classification by organ systems, the most frequently reported adverse reactions were related to psychiatric disorders and nervous disorders.

**Key words:** montelukast, adverse reaction, asthma

**Thesis contains:** 74 pages, 13 pictures, 8 tables, 86 references

**Original in:** Croatian

#### Defense committee:

1. Asst. Prof. Josipa Bukić, PhD, chair person
2. Asst. Prof. Doris Rušić, PhD, member
3. Asst. Prof. Ana Šešelja Perišin, PhD, member - supervisor

**Defense date:** September 26<sup>th</sup> 2022.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine, Šoltanska 2

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Astma.....	2
1.1.1. Povijest astme.....	2
1.1.2. Patofiziologija, dijagnoza i klasifikacija astme.....	4
1.1.3. Liječenje astme.....	11
1.2. Antagonisti leukotrienskih receptora.....	12
1.2.1. Otkriće i razvoj antagonista leukotrienskih receptora.....	12
1.2.2. Mehanizam djelovanja montelukasta.....	14
1.3. Nuspojave lijekova.....	19
1.3.1. Definicija i klasifikacija nuspojava.....	19
1.3.2. Nuspojave montelukasta.....	21
1.3.2.1. Neuropsihijatrijske nuspojave povezane s primjenom montelukasta.....	23
1.3.2.2. Nuspojave montelukasta u dječjoj dobi.....	29
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	32
2.1. Cilj istraživanja.....	33
2.2. Hipoteze.....	33
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	34
<b>4. REZULTATI</b> .....	37
<b>5. RASPRAVA</b> .....	45
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	49
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....	51
<b>8. SAŽETAK</b> .....	61
<b>9. SUMMARY</b> .....	63
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	65

**Zahvala:**

*Velike zahvale mojoj dragoj mentorici, doc. dr. sc. Ani Šešelji Perišin, na prenesenom znanju, pruženoj pomoći i vodstvu tijekom pisanja diplomskog rada.*

*Hvala svim prijateljima, a posebno kolegi Juri, koji je učinio studiranje uvelike ljepšim razdobljem.*

*Hvala mojem bratu, Antoniju, na pomoći i strpljenju tijekom ovih godina zajedničkog studentskog života.*

*Najveće hvala mojim roditeljima na pruženoj beskrajnoj potpori i razumijevanju, na svakoj riječi ohrabrenja i motivaciji. Bez vas ovo ne bi bilo moguće!*

## **POPIS KRATICA**

NIH - Nacionalni institut za zdravlje (engl. *National Institute of Health*)

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

GINA - Globalna inicijativa za astmu (engl. *Global Initiative for Astma*)

IL - interleukini

Ig - imunoglobulini

PG - prostaglandini

CysLT - cistein leukotrieni (engl. *Cysteinyl leukotrienes*)

CysLT1 - cistein leukotrienski receptor (engl. *Cysteinyl leukotriene receptor*)

FEV1 - forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (engl. *Forced expiratory volume in the first second*)

NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

SABA - kratkodjelujući beta-agonisti (engl. *Short-acting beta-agonists*)

LTRA - antagonisti leukotrienskih receptora (engl. *Leukotriene Receptor Antagonists*)

ICS - inhalacijski kortikosteroidi (engl. *Inhaled corticosteroids*)

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

EU - Europska unija

RMP - Plan upravljanja rizikom (engl. *Risk management plan*)

MedDRA - Medicinski rječnik za regulatorne aktivnosti (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*)

ICH - Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju farmaceutskih proizvoda za primjenu u ljudi (engl. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*)



LLT - Pojmovi najniže razine (engl. *Lowest Level Term*)

PT - Preferirani pojmovi (engl. *Preffered Term*)

HLT - Pojmovi visoke razine (engl. *High Level Term*)

HLGT - Pojmovi visoke razine na razini grupe (engl. *High Level Group Term*)

SOC - Klase organskih sustava (engl. *System Organ Class*)

CYP450 - Citokrom P450 (engl. *Cytochrome P450*)

EMA - Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

MHRA - Agencija za kontrolu lijekova i zdravstvenih proizvoda u Velikoj Britaniji (engl. *The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*)

GPR17 - receptor 17 spregnut s G-proteinom (engl. *G Protein-Coupled Receptor 17*)

HAPI - visoko agresivno proliferirajući besmrtni (engl. *highly aggressively proliferating immortalized*)

PAF - čimbenik aktivacije trombocita (engl. *platelet-activating factor*)

GM-CSF - čimbenik stimulacije kolonija granulocita-makrofaga (engl. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*)

HPETE - 5-hidroperoksid arahidonska kiselina (engl. *5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid*)

TNF - čimbenik nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*)

TGF - čimbenik tkivnog rasta (engl. *tissue growth factor*)

ECP - eozinofilni kationski protein (engl. *eosinophil cationic protein*)

MBP - glavni bazični protein (engl. *major basic protein*)

## **1. UVOD**

## 1.1. Astma

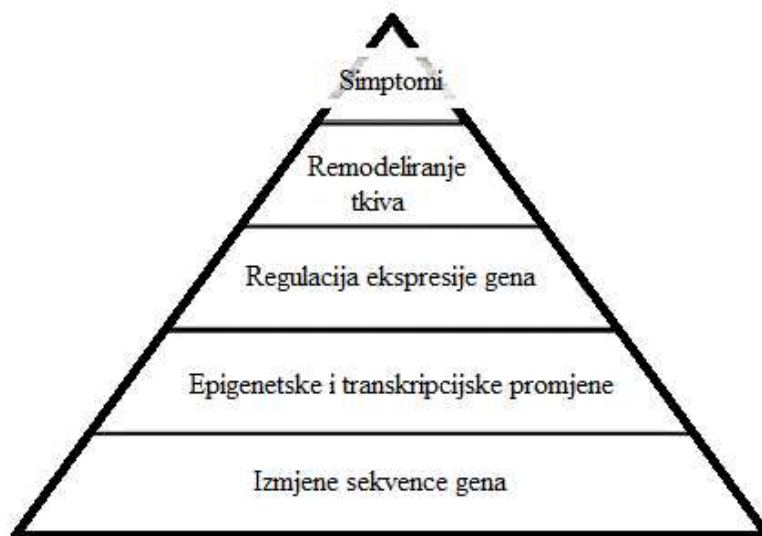
### 1.1.1. Povijest astme

Riječ „astma“ ima korijene grčkog podrijetla, a znači nedostatak daha(1). Liječnici i zdravstveni djelatnici upoznati su sa astmom još od antičke Grčke. Saznanja, ne samo o liječenju, već i o samoj bolesti značajno su se promijenila s napretkom medicinske tehnologije (2). Još relativno nedavno, početkom 20. stoljeća, bila je veoma širok pojam te se astmom smatrala svaka bolest koju su karakterizirale poteškoće s disanjem (3).

Spisi iz Kine i drevnog Egipta spominjali su simptome nedostatka zraka i respiratornog distresa oko 2600 godina prije nove ere, ali astma nije dobila svoje ime ni jedinstvene osobine sve dok je nije opisao Hipokrat, više od 2000 godine kasnije. Hipokrat je astmu vidio samo kao simptom, a tek 100 godina nakon nove ere, grčki liječnik, Aretaeus je sastavio detaljnu definiciju astme koja je bila sličnija suvremenom razumijevanju bolesti. Stari Rimljani također su istraživali o astmi. Pojam je na neki način pročišćen u drugom dijelu 19. stoljeća objavom djela Henrya Hydea Saltera pod naslovom „O astmi i njezinom liječenju“. U ovom znanstvenom djelu astma je opisana kao „paroksizmalna dispneja svojstvenog karaktera s periodima normalnog disanja između napadaja“(1). To je bio opis koji obuhvaća koncept bolesti u kojoj se dišni putovi sužavaju kao posljedica kontrakcije glatkih mišića. Dr. Salter je i sam bolovao od astme, a opisao je crnu kavu kao lijek za astmatične napadaje, piće s visokim sadržajem teobromina kao derivatom teofilina te samim teofilinom, za koje se danas zna da imaju bronhodilatacijski učinak. Do kraja 19. stoljeća liječnici su prihvatili da je astma posebna bolest koja ima specifičan skup uzroka, kliničkih posljedica i zahtjeva za liječenje (1).

Nacionalni institut za zdravlje (engl. *National Institute of Health*, NIH)putem smjernica o astmi iz 1991.,a kasnije i 1997. te 2007. definira astmu kao kronični upalni poremećaj dišnih putova u kojima mnoge stanice i stanični elementi imaju važnu ulogu, posebno mastociti, eozinofili, T limfociti, makrofagi, neutrofil i epitelne stanice. U osjetljivih osoba ova upala uzrokuje ponavljajuće epizode piskanja, nedostatka zraka, stezanja u prsima i kašlja,osobito noću ili rano

ujutro (4). Na Slici 1. prikazana je složenost i heterogenost astme. Kao posljedica interakcije gena i okoline javljaju se mnogi oblici bolesti koji se razlikuju po svojoj težini i odgovoru na liječenje.



**Slika 1.** Prikaz složenosti i heterogenosti astme (4)

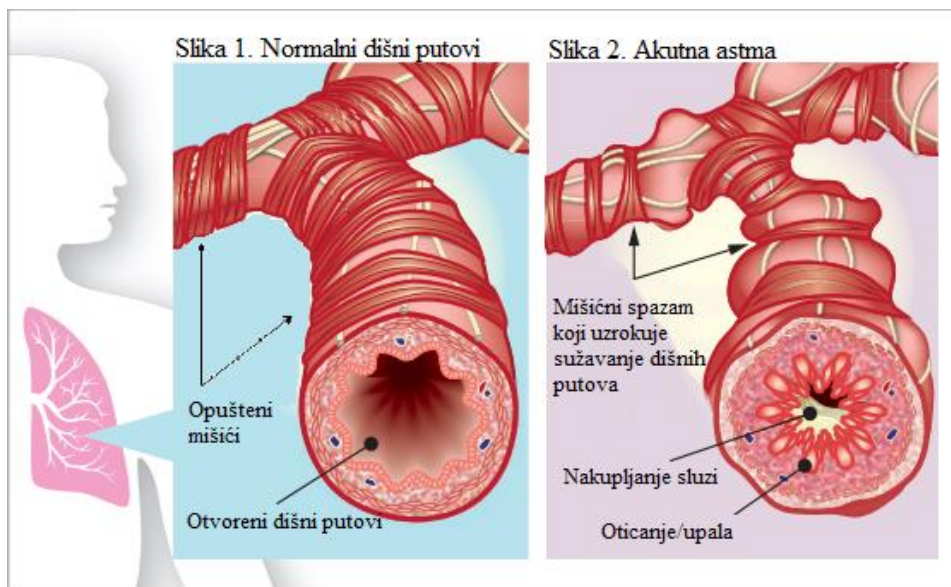
Do 1980-ih je došlo do jasnijeg razumijevanja načina na koji je izloženost alergenu dovela do oslobađanja kemijskih medijatora iz mastocita (rana reakcija), što je posljedično uzrokovalo infiltraciju eozinofilima, bazofilima i mononuklearnim stanicama (kasna reakcija) (1).

Uloga imunološkog sustava u izazivanju upale i potreba za stalnom kontrolom bolesti čak i kada se simptomi ne pojavljuju, postala je jasna tek u novijim godinama, posebice unutar zadnjeg desetljeća, stoga se smatra se da bi budući pristupi liječenju mogli uključivati identificiranje i mijenjanje gena koji uzrokuju određene promjene u stanicama plućnog tkiva i utjecaj na način na koji oni komuniciraju s imunološkim stanicama, poput T-limfocita (2).

### 1.1.2. Patofiziologija, dijagnoza i klasifikacija astme

Astma je heterogena bolest, obično karakterizirana kroničnom upalom dišnih putova. Obilježena je respiratornim simptomima, kao što su teško disanje, kratkoća daha, stezanje u prsima i kašalj, kojima intenzitet varira tijekom vremena. Osim navedenih simptoma često je prisutno i ograničenje protoka zraka pri izdisaju koje u kasnijoj fazi bolesti može postati trajno (5).

Posljednjih godina učestalost bronhijalne astme je u porastu. Istraživanja pokazuju da astma nije uzrokovana samo jednim čimbenikom, već njezina pojavnost uključuje više njih, poput upale i citokina, kao što su interleukini (IL) i faktori nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*, TNF) (6). Patofiziologija astme je složena. U protekla tri desetljeća bolje razumijevanje različitih svojstava (fenotipova) astme i mehanizama dovelo je do novih pristupa dijagnostici i liječenju (7). Na slici 2 prikazan je patofiziološki proces do kojeg dolazi u akutnoj astmi, a uključuje mišićni spazam, nakupljanje sluzi i oticanje, odnosno nastaje upala dišnih putova. Navedeni simptomi mogu značajno otežati disanje (8).



**Slika 2.** Prikaz patofiziologije astme (8)

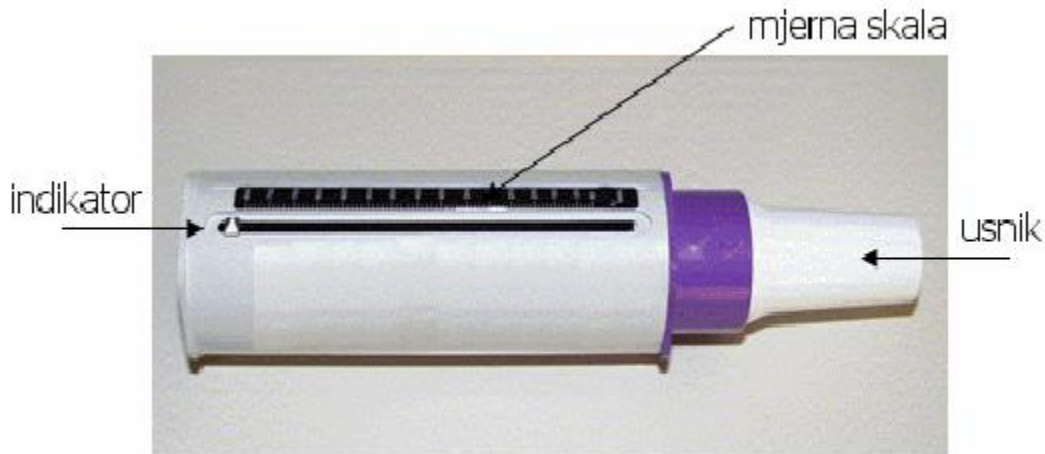
Kronična upala i disfunkcija glatkih mišića su značajna obilježja patofiziologije astme, odgovorna za napredovanje bolesti i remodeliranje dišnih puteva (9). Glavni respiratorni simptomi astme - kašalj, stezanje u prsima, piskanje i otežano disanje, uzrokovani su upalom dišnih putova

(10). Upala u donjim dišnim putovima najvjerojatnije proizlazi iz kombinacije genetske predispozicije, izloženosti okolišnim alergenima i mogućim promjenama u mikrobiomu i metabolitima (11). Trenutačni podaci globalnog istraživanja pokazuju da postoji više od sto poznatih gena povezanih s astmom. Osim toga, mnoge studije navode kako su astma i njezini specifični fenotipovi povezani s više regija u genomu i uključuju veći broj bioloških putova (12).

Astma može biti povremena ili perzistentna, a može se manifestirati akutnim napadima ili kroničnim simptomima. Ozbiljnost astme mjeri se objektivnim mjerama funkcije pluća (tj. spirometrijom ili mjeračem vršnog protoka) i simptomima(13).

Dijagnoza astme temelji se na individualnoj povijesti simptoma, fizikalnom pregledu i funkciji pluća te rezultatima laboratorijskih pretraga. Mjerenjem funkcije pluća procjenjuje se stupanj ograničenja protoka zraka, a provodi se spirometrijom i mjerenjem vršnog protoka. Ispravna procjena stanja dišnih putova i ispitivanje osjetljivosti na čimbenike koji mogu izazvati simptome astme olakšava dijagnozu i liječenje (14).

Spirometrija uključuje dinamičko mjerenje funkcije pluća koje odražava pacijentovu sposobnost disanja. Iako se ova mjerenja mogu obaviti i tijekom udisaja i izdisaja, najčešće se u kliničkoj praksi provode ona tijekom izdisaja (15). Drugi način je korištenje mjerača vršnog protoka (engl. *peak flow meter*). Sastoji se od mjerne skale, indikatora i usnika, što je prikazano na Slici 3. To je mala naprava pomoću koje bolesnik i sam može izmjeriti trenutno stanje funkcije pluća uspoređujući očitane vrijednosti s onima koje su predviđene za svakog pacijenta individualno(16).



**Slika 3.** Mjerač vršnog protoka (16)

Tradicionalno testiranje plućne funkcije se teško izvodi u male djece i općenito se ne preporučuje u djece do 5 godina. Međutim, postoje drugi testovi koji se mogu pokazati korisnima pri procjeni respiratornih bolesti (17). Značajna, ali nepoželjna strana imuniteta je razvoj alergija i drugih vrsta preosjetljivosti. Uobičajeni uzrok astme je preosjetljivost dišnog sustava na strane tvari u zraku. Alergijska reakcija dovodi do lokaliziranog edema u stjenkama bronhiola, sekrecije guste sluzi te spazma glatkih mišića, što dovodi do značajnog povećanja otpora dišnih puteva. Osoba koja boluje od astme obično može normalno udahnuti, ali ima velike poteškoće s izdisanjem. Mjerenja pokazuju znatno smanjenu maksimalnu brzinu izdisaja što dovodi do dispneje, odnosno nedostatka zraka (18). Iako je astma kronična bolest, simptomi se ne moraju pojavljivati svaki dan (8). Često se izmjenjuju epizode akutnih egzacerbacija s razdobljima bez simptoma. Karakteristična klinička obilježja su paroksizmalna dispneja, kašalj i zviždanje. Većina napada obično traje od nekoliko minuta do nekoliko sati (19). Egzacerbacije mogu biti kobne, a češće su i ozbiljnije u visokorizičnih bolesnika ili bolesnika s nekontroliranim simptomima astme (14).

Prema razini kontrole simptoma, odnosno prema broju prisutnih simptoma u pacijenta s astmom, astma se klasificira u 3 skupine – dobro kontroliranu astmu, djelomično kontroliranu astmu i nekontroliranu astmu (Tablica 1):

**Tablica 1.** Klasifikacija astme prema razini kontrole u skladu sa smjernicama Globalne inicijative za astmu (engl. *Global Initiative for Astma*, GINA) (5)

Karakteristike	Dobro kontrolirana	Djelomično kontrolirana	Nekontrolirana
Dnevni simptomi	0 karakteristika	1 – 2 karakteristike	3 – 4 karakteristike
Noćno buđenje			
Potreba za korištenjem dodatne terapije			
Ograničenje aktivnosti			

Postoji mnogo fenotipova astme, a najčešći su:

- a) **Alergijska astma** - najprepoznatljiviji fenotip astme, obično počinje u djetinjstvu i povezana je s obiteljskom poviješću alergijskih bolesti. Bolesnici s ovim fenotipom uglavnom dobro reagiraju na liječenje inhalacijskim kortikosteroidima.
- b) **Astma u odrasloj dobi** - fenotip astme koji se češće pojavljuje u žena. Ovi pacijenti obično zahtijevaju veće doze ili su djelomično otporni na liječenje inhalacijskim kortikosteroidima.
- c) **Profesionalna astma** - javlja se zbog izloženosti određenim tvarima u okruženju na poslu
- d) **Astma s trajnim ograničenjem protoka zraka** - neki pacijenti s dugotrajnom astmom razviju ograničenje protoka zraka koje je nepovratno. Smatra se da je posljedica remodreliranja stjenke dišnih putova
- e) **Astma povezana s pretilošću** - određeni pretili pacijenti imaju izražene respiratorne simptome i eozinofilnu upalu dišnih putova (5).

U podlozi bolesti, većina astmatičara ima upalu tipa 2 (nazvanu po tipu 2 limfocita, T pomoćnih stanica). Tip 2 upale je povezan s određenim vrstama citokina kao što su IL-4, IL-5 i IL-14 te upalnim stanicama (eozinofili, mastociti, bazofili, pomoćni limfociti T tipa 2 i plazma stanice koje proizvode imunoglobulin E [IgE]). Upala tipa 2 obično se vidi kod alergijskih bolesti,



eozinofilnih poremećaja i infekcija parazitima. Astmatičari bez jake sklonosti prema upali tipa 2, često pokazuju slab odgovor na kortikosteroide i mogu imati otežano liječenje (4).

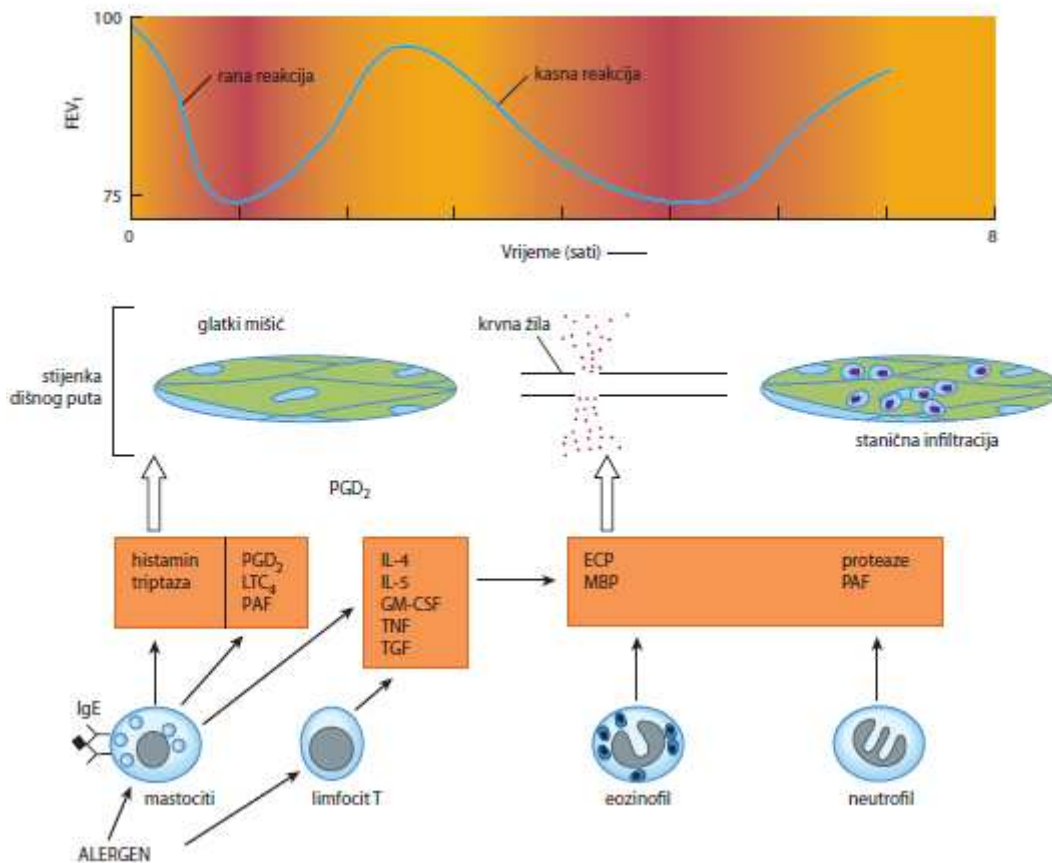
Proteini koji dovode do imunološke reakcije, odnosno stvaranja IgE, nazivaju se alergeni. Astma se često povezuje i s drugim alergijskim bolestima, kao što su atopijski dermatitis, alergijski rinitis i alergijama na hranu te se smatra da je barem dijelom genetski uvjetovana(11). Na temelju podražaja koji uzrokuje astmu, tradicionalno su opisana dva etiološka tipa: ekstrinzična (alergijska, atopijska) i intrinzična (idiosinkratična, neatopijska) astma. Treći tip je mješoviti čije osobine ne pripadaju u potpunosti ni u jedan od dva glavna tipa (19).

Ekstrinzična (alergijska, atopijska) astma je najčešći tip astme. Obično počinje u djetinjstvu ili u ranoj odrasloj dobi. Većina bolesnika s ovom vrstom astme ima osobnu i/ili obiteljsku povijest prethodnih alergijskih bolesti kao što su rinitis, urtikarija ili ekcem. Preosjetljivost na razne ekstrinzične antigene tvari ili alergene je obično prisutna u ovim slučajevima. Povećana je razina IgE u serumu i pozitivni su kožni prick testovi koji se provode pomoću određenih antigena. IgE posredovana reakcija preosjetljivosti tipa I uključuje „akutni trenutni odgovor” i „kasnu fazu reakcije” (19).

Odgovor imunološkog sustava na izlaganje alergenu može se podijeliti u dvije faze. Prva je trenutna preosjetljivost ili reakcija rane faze, koja se javlja unutar 15 minuta od izlaganja alergenu. Druga, ili reakcija kasne faze, javlja se 4-6 sati nakon nestanka simptoma prve faze i može trajati danima ili čak tjednima. Tijekom rane faze reakcije kemijski medijatori koje oslobađaju mastociti uključujući histamin, prostaglandine (PG), leukotriene i tromboksan proizvode lokalne reakcije tkiva karakteristične za alergijsku reakciju. U respiratornom traktu, na primjer, to uključuje kihanje, edem i izlučivanje sluzi, s vazodilatacijom u nosu, što dovodi do začepjenja nosa, ali i bronhokonstrikcijom u plućima, što dovodi do piskanja (11).

Značajnu skupinu medijatora čine i cisteinil leukotrieni (engl. *Cysteinyl leukotrienes*, CysLTs) C4, D4 i E4 koji aktiviraju cisteinil-leukotrien 1 receptore (engl. *Cysteinyl leukotriene receptor*, CysLT1Rs) i koji su uključeni u patogenezu astme i alergijskog rinitisa (20,21).

Osim navedenih, otpuštaju se i drugi medijatori kao što su histamin, triptaza, PGD<sub>2</sub>, leukotrieni C<sub>4</sub> i čimbenik aktivacije trombocita (engl. *platelet-activating factor*, PAF) (11). Njihovo otpuštanje dovodi do kontrakcije glatkih mišića dišnih putova, uzrokujući trenutni pad forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (engl. *Forced expiratory volume in the first second*, FEV<sub>1</sub>). Također dolazi do sinteze i otpuštanja raznih citokina iz T-limfocita i mastocita koji privlače i aktiviraju eozinofile i neutrofile. Oni također oslobađaju svoje medijatore koji posljedično dovode do edema, povećanog lučenja sluzi, kontrakcije glatkih mišića dišnih puteva te povećanja bronhalne reaktivnosti, odnosno hiperreaktivnosti. Ovo je povezano s kasnim odgovorom, obilježenim drugim padom FEV<sub>1</sub>, a koji se javlja 3-6 sati nakon početne izloženosti alergenu (11). Kada su plućna tkiva pacijenata s astmom stimulirana specifičnim alergenima, lučenje CysLT se povećava, a količine oslobođenih CysLT-a su u korelaciji s kontrakcijama glatkih mišića. Otpuštanje CysLT povećava vaskularnu permeabilnost, što izaziva edem sluznice, potiče proizvodnju sluzi i smanjuje mukocilijarni klirens. Nadalje, CysLT pridonose remodeliranju dišnih putova, potiču proliferaciju stanica glatkih mišića i taloženje kolagena u bronhima (22).



**Slika 4.** Model imunopatogeneze astme (11)

Slika 4. prikazuje model imunopatogeneze astme. Vidljivo je da izloženost alergenu dovodi do sinteze IgE koji se zatim vežu na receptore, smještene na mastocitima. Pri ponovnom izlaganju istom alergenu oslobađaju se medijatori anafilaksije koji dovode do trenutne bronhokonstrikcije, što posljedično uzrokuje smanjenje FEV1. Pretjerana reaktivnost dišnih puteva smatra se temeljnom osobinom astme jer je gotovo prisutna u svih bolesnika, a stupanj izraženosti najčešće korelira s kliničkom slikom bolesti (11).

Tijekom reakcije kasne faze u plućima, stanična infiltracija, taloženje fibrina i razaranje tkiva dovode do povećane reaktivnosti bronha, edema i daljnjeg regrutiranja upalnih stanica kao posljedica dugotrajnog alergijskog odgovora. Ova opažanja upućuju na to da je IgE ključan u odgovoru imunološkog sustava na alergene zahvaljujući svojoj sposobnosti da pokrene otpuštanje medijatora iz mastocita, što izravno dovodi do reakcije rane i kasne faze (23).

Drugi tip je intrizična (idiosinkratična, neatopijska) astma. Ono što karakterizira ovaj tip astme je da u tih pacijenata nema povišene razine IgE i kožni prick test je negativan. Nealergijska astma javlja se u 10 do 33% osoba s astmom i ima kasniji početak od alergijske astme, s većom učestalošću pojavljivanja u žena. Čini se da je nealergijska astma u mnogim slučajevima teža od alergijske astme i češće slabije reagira na standardnu terapiju, iako su mnoge imunopatološke značajke nealergijske astme slične onima uočenim kod alergijske astme (24).

Za mješoviti tip značajno je ako pacijenti razviju astmu u mlađoj životnoj dobi te imaju izraženiju alergijsku komponentu bolesti nego onda kada se pojavi u kasnijoj dobi (19).

### **1.1.3. Liječenje astme**

Pravilno liječenje astme podrazumijeva personalizirani pristup, koji uključuje osobnu edukaciju, pisani astma akcijski plan, ispravnu inhalacijsku tehniku, liječenje komorbiditeta i promjenjivih čimbenika rizika, nefarmakološko liječenje i farmakološko liječenje, koje se treba prilagoditi tako da se pronađe najmanja učinkovita doza lijeka za svakog pacijenta (25). Mnogi pacijenti s astmom ostaju simptomatični, unatoč liječenju, iz više različitih razloga. Pretpostavlja se da pacijenti mogu podcijeniti i stoga netočno prijaviti svoju razinu kontrole bolesti jer prihvaćaju i toleriraju određenu razinu simptoma, pretpostavljajući kako su oni neizbježna posljedica astme. Liječnici mogu podcijeniti ozbiljnost simptoma i precijeniti stupanj do kojeg je pacijentova astma kontrolirana, što znači da pacijent možda neće dobiti odgovarajuće lijekove za postizanje kontrole svoje bolesti. Loša kontrola astme dovodi do nepovoljnih ishoda, češćih egzacerbacija, nepovratnog gubitka plućne funkcije pa čak i smrti povezanih s astmom. Ako se kontrola ne postigne, potrebno je promijeniti liječenje, osiguravajući da su čimbenici koji mogu utjecati na kontrolu (adherencija, tehnika primjene, alergijski okidači i komorbiditeti) ispitani u slučaju svakog pojedinog bolesnika (26).

Farmakološko liječenje astme temelji se na stupnjevitoj terapiji. Lijekove treba dodavati ili uklanjati ovisno o tome kako se učestalost i ozbiljnost bolesnikovih simptoma mijenjaju (27). Za postizanje učinkovitog liječenja potrebna je odgovarajuća ravnoteža između smjernica i individualiziranog pristupa (28). Lijekovi koji se koriste u liječenju astme su općenito podijeljeni

u dvije skupine. Prva skupina su brzodjelujući, odnosno lijekovi za ublažavanje simptoma, dok drugu skupinu čine lijekovi za kontrolu bolesti. Brzodjelujući lijekovi se koriste za ublažavanje akutnih egzacerbacija astme i za sprječavanje simptoma bronhokonstrikcije izazvane vježbanjem. U ovu skupinu pripadaju kratkodjelujući beta-agonisti (engl. *Short-acting beta-agonists*, SABA), antikolinergici (koriste se samo kod teških egzacerbacija) i sistemski kortikosteroidi koji ubrzavaju oporavak kod akutnih egzacerbacija (29). Kada se pojavi pogoršanje, sistemski kortikosteroidi su primarna intervencija, ali zbog potencijalnih nuspojava njihova uporaba mora biti ograničena (30).

Skupine lijekova koje se koriste s ciljem dugoročne kontrole bolesti su inhalacijski kortikosteroidi (engl. *Inhaled corticosteroids*, ICS), dugodjelujući bronhodilatatori (beta-agonisti i antikolinergici), teofilin, antagonisti leukotriena, anti-IgE antitijela, anti-IL-5 i anti-IL-4/IL-13 antitijela (27). Istražuju se i nove biološke terapije za liječenje teške astme koje zajedno s razvojem biomarkera predstavljaju nove mogućnosti specifične za određeni astmatski fenotip i postizanje personaliziranijeg liječenja(25).

GINA smjernice savjetuju uz farmakološku terapiju i druge nefarmakološke strategije primjenjive s ciljem poboljšanja kontrole simptoma i/ili smanjenja budućeg rizika. Nefarmakološke strategije obuhvaćaju prestanak pušenja i izbjegavanje izloženosti dimu, izbjegavanje profesionalne izloženosti alergenima, izbjegavanje lijekova koji pogoršavaju astmu, izbjegavanje unutarnjih i vanjskih alergena, zdravu prehranu, smanjenje tjelesne težine, redovitu fizičku aktivnost te vježbe disanja (5).

## **1.2. Antagonisti leukotrienskih receptora**

### **1.2.1. Otkriće i razvoj antagonista leukotrienskih receptora**

Otkriće leukotriena kao značajne komponente uključene u bolesti dišnog sustava te otkriće njihove strukture dovelo je do potrage za novim spojevima koji imaju sposobnost njihove inhibicije, a sve s ciljem otkrivanja novih lijekova za liječenje astme.

Više od desetljeća tvrtka Merck Frosst provodila je dva istraživačka programa od kojih je jedan imao za cilj otkriti inhibitor enzima 5-lipoksigenaze, a drugi pronaći selektivni inhibitor

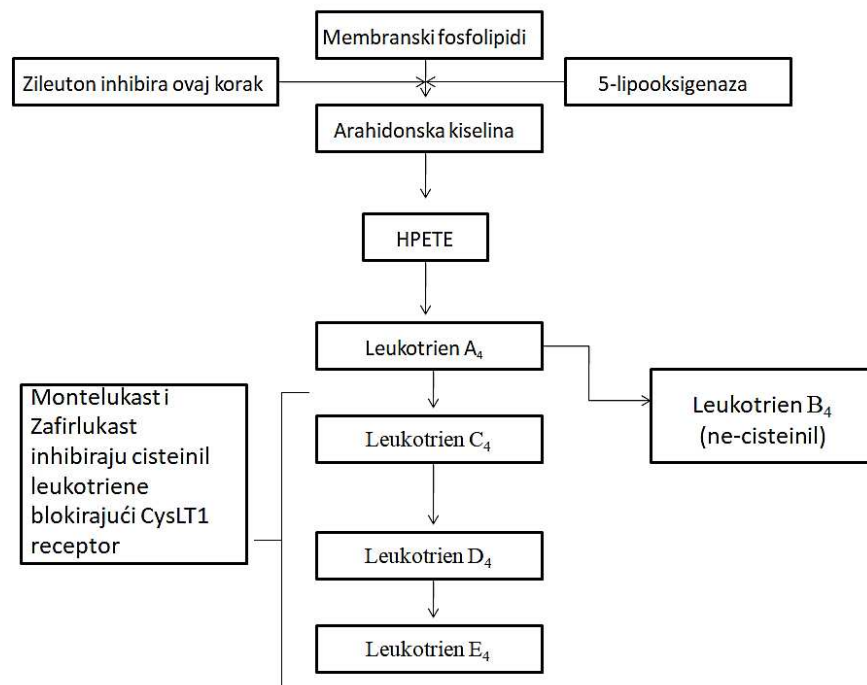
leukotrienskog D4 receptora (20). Tijekom dugotrajnog istraživačkog procesa, mnoge molekule su otkrivane prije montelukasta. Navedena istraživanja rezultirala su otkrićem 6 molekula koje su bile uključene u klinička ispitivanja na ljudima. Krajnji rezultat bio je puštanje na tržište jedne od njih, montelukasta, pod tvorničkim nazivom *Singulair* (20). Kada je ispitivanje ušlo u kliničke studije, pokazalo se kako se dobro apsorbira nakon oralne primjene, podnošljiv je u dozama od 2 do 800 mg te ima izvrsno vrijeme polueliminacije od 4 do 5 h u ljudi. Novootkriveni spoj se pokazao učinkovitim antagonistom leukotrienskog D4 receptora koji značajno blokira bronhokonstrikciju izazvanu leukotrienima (31).

Do otkrića je došlo je nakon gotovo dvadesetogodišnjeg istraživanja provedenog u Kanadi (32). Klinička ispitivanja rezultirala su 1997. godine prijavom novog lijeka za liječenje astme u odraslih i djece. Prvo odobrenje je dobiveno u Meksiku, u ljeto 1997. godine, a zatim nakon nekoliko mjeseci u Finskoj. Bilo je potrebno više od 18 godina od početka istraživanja do prvog odobrenja za njegovu primjenu (31).

Antagonisti leukotrienskih receptora (engl. *Leukotriene Receptor Antagonists*, LTRA) registrirani su 1998. kao nesteroidna, oralna, dodatna terapija ICS u bolesnika s blagom do umjerenom kroničnom astmom. Studije su potvrdile dobrobiti antagonista leukotrienskih receptora u ublažavanju simptoma opstrukcije i smanjenju eozinofilne upale dišnih putova (33). Montelukast je lijek za oralnu primjenu (dostupan kao filmom obložena tableta, tableta za žvakanje ili oralne granule) koji je odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) za liječenje kronične astme i profilaksu te prevenciju bronhokonstrikcije izazvane vježbanjem. Također je odobren za ublažavanje simptoma sezonskog i cjelogodišnjeg alergijskog rinitisa (34). Upotreba montelukasta porasla je gotovo tri puta u odnosu na 1998. godinu, kada je tek došao na tržište. U većine pacijenata koji ga koriste, uočeno je da su u periodu od godine dana prije početka liječenja navedenim lijekom, primjenjivali u svojoj terapiji SABA-u, a polovica ICS (33). Montelukast je bio 2020. godine 16. na ljestvici najčešće propisanih lijekova u svijetu (35), dok je trenutno najpropisivaniji lijek čije se djelovanje temelji na antagonizmu CysLT1 receptora (36).

## 1.2.2. Mehanizam djelovanja montelukasta

Biosinteza leukotriena započinje u staničnoj membrani. Kada se pojave određeni biološki podražaji, fosfolipidi iz stanične membrane se metaboliziraju u arahidonsku kiselinu pomoću enzima fosfolipaze A2 (22). Leukotrieni su linearni, C20, endogeni metaboliti arahidonske kiseline. Ona se može metabolizirati u prostanoide (PG, prostaciklin, tromboksan) djelovanjem enzima ciklooksigenaze ili putem drugog enzima, 5-lipooksigenaze u leukotriene. Put 5-lipooksigenaze rezultira stvaranjem dvije skupine, nepeptidnih leukotriena i CysLT (9). Ovaj proces se odvija u imunološkim stanicama, uključujući mastocite, neutrofile, eozinofile, bazofile i monocite (37).



**Slika 5.** Mehanizam djelovanja leukotrienskih antagonista (38)

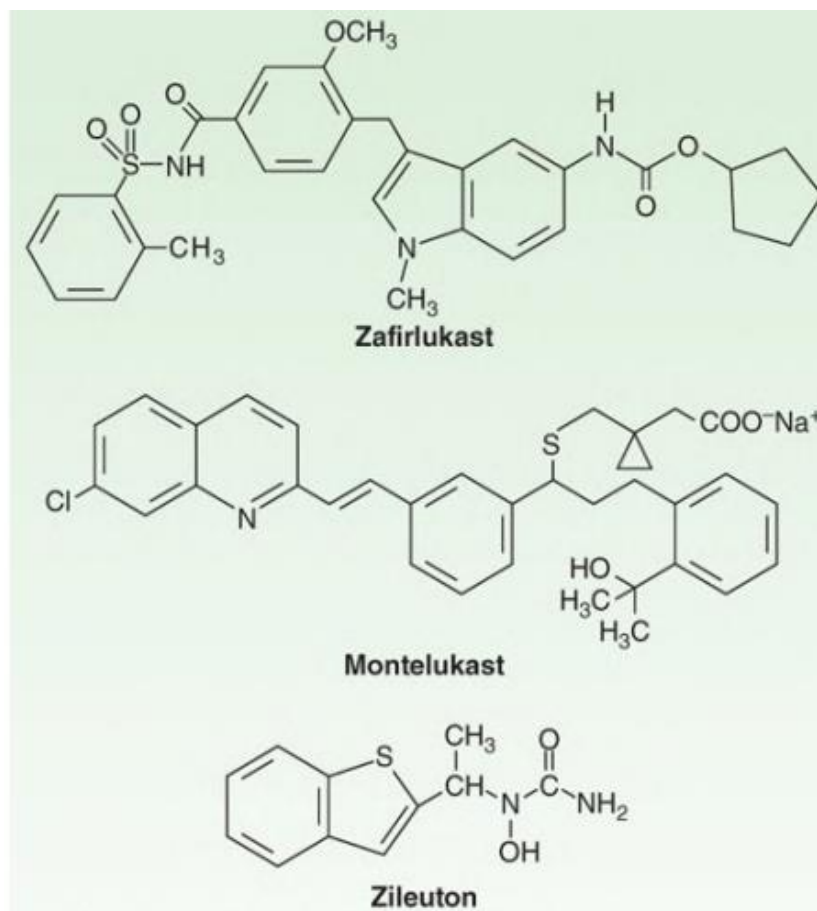
Postoje dvije obitelji leukotriena. Prva skupina prvenstveno djeluje u stanjima u kojima je upala ovisna o neutrofilima, kao što su cistična fibroza, upalna bolest crijeva i psorijaza. Druga skupina (CysLT) prvenstveno je vezana uz bronhokonstrikciju kod astme izazvanu eozinofilima i mastocitima (39). Enzim 5-lipooksigenaza je primarno ograničen na različite mijeloidne stanice, neutrofile, eozinofile, monocite/makrofage, mastocite bazofile i B limfocite. CysLT se uglavnom

stvaraju u mastocitima, alveolarnim makrofagima i eozinofilima. Leukotriene B<sub>4</sub> uglavnom proizvode neutrofili. Leukotrieni svoje biološke učinke ostvaruju djelovanjem na leukotrienske receptore prisutne na staničnim membranama tako što aktiviraju podtipove CysLT receptora 1 i 2 (CysLT1 i CysLT2). Biološki učinci aktivacije CysLT1 receptora su značajni za patofiziologiju astme (9). CysLT uzrokuju bronhokonstrikciju, lučenje sluzi i povećanu vaskularnu propusnost, migraciju eozinofila u dišne putove, a također potiču proliferaciju glatkih mišića. Istraživanja pokazuju kako njihova sinteza i oslobađanje nisu blokirani kortikosteroidnom terapijom (40).

Dokazi o velikoj ulozi leukotriena u upalnim bolestima i anafilaksiji doveli su do razvoja lijekova koji blokiraju njihovu sintezu i vežu se na leukotrienske receptore. Leukotrien B<sub>4</sub> snažno privlači neutrofile, a C<sub>4</sub> i D<sub>4</sub> izazivaju mnoge učinke koji se pojavljuju u astmi, uključujući bronhokonstrikciju, povećanu bronhalnu reaktivnost, edem sluznice i povećano lučenje sluzi (11). Značajan napredak u razjašnjavanju mehanizama pomoću kojih leukotrieni utječu na razvoj i odvijanje upalne kaskade doveli su do važnih spoznaja. Nova otkrića su se odnosila na učinke leukotriena na eozinofile, limfocite i makrofage te interakcije između akutnih medijatora alergijske reakcije i histamin (41). Postoje dokazi da LTRA smanjuju eozinofiliju, upalu i ublažavaju simptome opstrukcije dišnih puteva (42). Kada se vežu na odgovarajuće receptore poput CysLT1 koji se nalaze na stanicama glatkih mišića dišnih puteva, makrofazima i drugim proupalnim stanicama poput eozinofila te na nekim posebnim mijeloidnim matičnim stanicama, posljedično dolazi do stimulacije procesa uključenih u patofiziologiju astme i alergijskog rinitisa (43).

Postoje dva mehanizma koji dovode do blokiranja učinaka leukotriena. Prvi od njih je inhibicija enzima 5-lipoksigenaze čime se sprječava sama sinteza, a drugi pristup je inhibicija vezanja leukotriena D<sub>4</sub> za receptore na ciljnim tkivima. Učinak na dišne puteve pri izlaganju fizičkom naporu i alergenima dokazan je u obe skupine. Farmakološki predstavnici koji blokiraju učinak leukotriena su zileuton, kao inhibitor lipoksigenaze-5 te zafirlukast i montelukast, kao antagonisti leukotrienskih D<sub>4</sub> receptora (11). Svojim djelovanjem sprječavaju vezanje leukotriena na stanične receptore i pokretanje niza događaja koji posljedično dovode do upale(44).

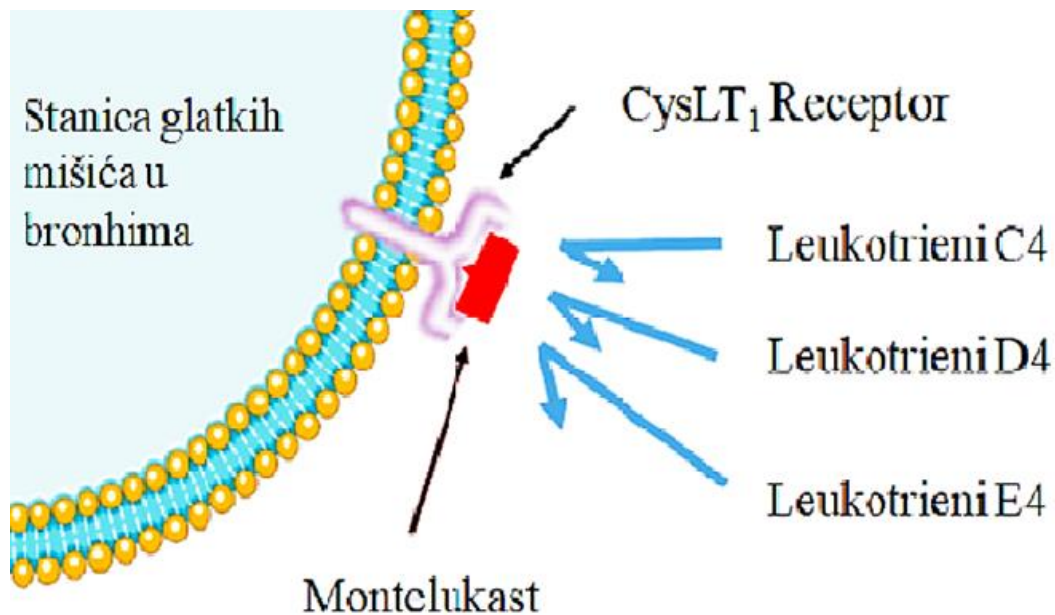




**Slika 6.** Strukturne formule zafirlukasta, montelukasta i zileutona (11)

Montelukast je LTRA koji se visokim afinitetom i selektivnošću veže za tip 1 receptora, što posljedično dovodi do inhibicije djelovanja CysLT kao što su leukotrieni C4, D4 i E4. Na taj način dovodi do olakšavanja tegoba kod astme ili alergijskog rinitisa (43). Dodatno, montelukast sprječava remodeliranje dišnih putova (45).

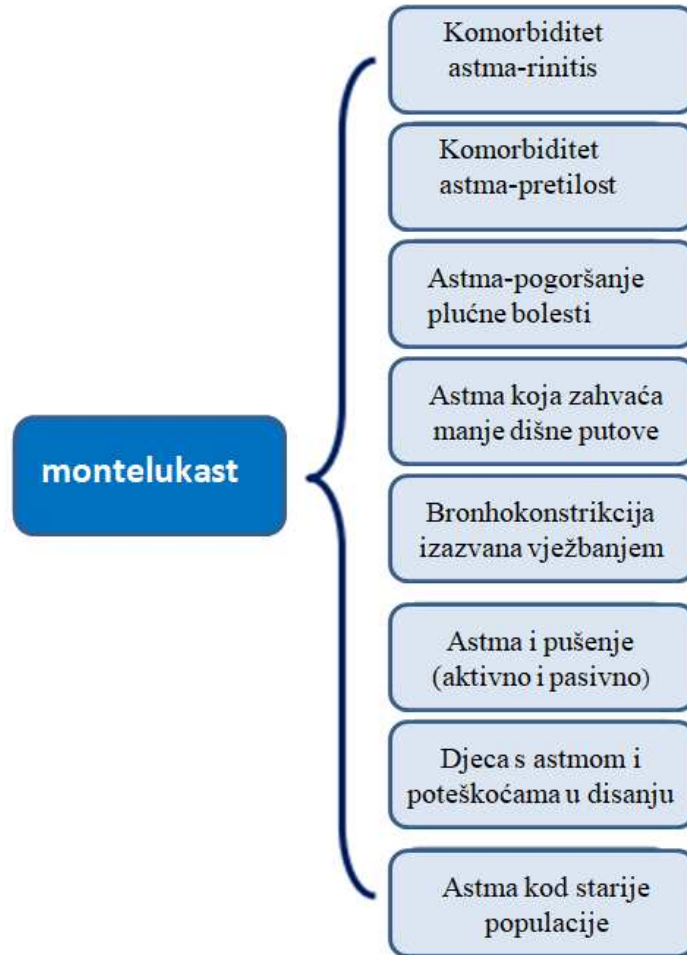
Njegov primarni način djelovanja je inhibicija učinaka leukotriena blokadom CysLTR1 (Slika 7). Na taj način onemogućava vezanje CysLT-a koji posljedično ne dovode do upalnih procesa. Time sprječava proizvodnju slobodnih radikala kisika i smanjuje upalnu proizvodnju citokina (46). Inhibira infiltraciju neutrofila, uravnotežuje odnos između oksidansa i antioksidansa, odnosno „bori“ se protiv oksidativnog stresa (47). Smanjuje eozinofiliju, ali nema jasnih dokaza da ima učinak na upalni proces koji je značajan za patofiziologiju kronične astme (48).



**Slika 7.** Interakcija montelukasta s CysLT<sub>1</sub> receptorom (20)

U provedenim kliničkim ispitivanjima dokazano je da montelukast inhibira bronhokonstrikciju izazvanu inhalacijskim leukotrienima (primijenjenim u dozama i od 5 mg). Do bronhodilatacije dolazi kroz period od 2 sata nakon peroralne primjene. Blokira i ranu, i kasnu fazu bronhokonstrikcije uzrokovane antigenom (49).

Dokazana je učinkovitost kod astme uzrokovane fizičkim naporom i kod astme povezane s alergijskim rinitisom. Drugi fenotipovi uključuju astmu kod pretilih pacijenata, pušača, astmu izazvanu aspirinom i epizode piskanja u plućima izazvane virusima (50). Na Slici 8. prikazana je moguća povezanost između montelukasta i fenotipova/endotipova astme koja se temelji na kontroliranim kliničkim ispitivanjima i studijama iz stvarnog života.



**Slika 8.** Prikaz fenotipova astme kod kojih se primjena montelukasta pokazala učinkovitom (50)

## 1.3. Nuspojave lijekova

### 1.3.1. Definicija i klasifikacija nuspojava

Jedan od značajnih uvjeta racionalne farmakoterapije je poznavanje nuspojava lijekova. Potencijalno svaki lijek koji se primjenjuje može biti uzrokom nuspojave, ali važan je omjer koristi i rizika koji mora biti prihvatljiv. Ukoliko je korist veća od rizika, u onim indikacijama za koje se traži odobrenje, lijek se stavlja u promet (51). U Europskoj uniji (EU) od 2012. godine, prilikom stavljanja u promet svaki lijek mora imati dokument naziva Plan upravljanja rizikom (engl. *Risk management plan*, RMP), koji označava mjeru aktivne farmakovigilancije. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira nuspojavu kao odgovor na lijek koji je štetan i nenamjerno izazvan, a koji se javlja u dozama uobičajeno korištenima u ljudi (52). Prema Zakonu o lijekovima nuspojava se definira kao svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. Farmakovigilancija je znanost koja obuhvaća aktivnosti koje se odnose na otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova (53).

Ozbiljna nuspojava/ozbiljan štetni događaj je svaka nuspojava/štetni događaj koji uključuje sljedeće: smrt osobe, za život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećeg bolničkog liječenja, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirodnu anomaliju/manu od rođenja i ostala medicinski značajna stanja (53).

Prema mehanizmu nastanka, nuspojave se klasificiraju kao:

1. Nuspojave tipa A su posljedica farmakološkog učinka lijeka. Relativno su česte, predvidive i najčešće ovisne o dozi. Imaju nizak mortalitet.
2. Nuspojave tipa B nisu ovisne o farmakološkom djelovanju. Imaju nisku učestalost pojavljivanja, nisu povezane s dozom, nepredvidive su, ali imaju visoki mortalitet.
3. Nuspojave tipa C se razvijaju pri kroničnoj terapiji. Razvoj je povezan s dozom i vremenom uzimanja.

4. Nuspojave tipa D su kasne, odgođene nuspojave. Nastaju u vremenu kada se lijek više ne primjenjuje.

5. Nuspojave tipa E se javljaju ubrzo nakon prekida liječenja lijekom, odnosno radi se o simptomima sustezanja.

6. Nuspojave tipa F označavaju terapijski neuspjeh (52)

Prema učestalosti pojavnosti, nuspojave se klasificiraju (54):

Vrlo česta	$\geq 1/10$ ( $\geq 10\%$ )
Česta	$\geq 1/100$ i $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ i $< 10\%$ )
Manje česta	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$ ( $\geq 0,1\%$ i $< 1\%$ )
Rijetka	$\geq 1/10000$ i $< 1/1000$ ( $\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$ )
Vrlo rijetka	$< 1/10000$ ( $< 0,01\%$ )

Ozbiljne nuspojave kodiraju se prema Medicinskom rječnik za regulatorne aktivnosti (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA), koji je razvijen od strane Međunarodne konferencije o usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju farmaceutskih proizvoda za primjenu u ljudi (engl. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, ICH). Glavna primjena ovih smjernica je podjela i svrstavanje podataka o štetnim događajima povezanim s uporabom lijekova i drugih medicinskih proizvoda. Obuhvaća podatke iz kliničkih ispitivanja, spontane prijave sumnji na nuspojave zdravstvenih djelatnika i pacijenata te druge izvore podataka o štetnim događajima (55). Što se tiče strukture, postoji pet razina hijerarhije raspoređenih od vrlo specifičnih do općih. Prvi su „Pojmovi najniže razine“ (engl. *Lowest Level Term*, LLT), a zatim slijede „Preferirani pojmovi“ (engl. *Preferred Term*, PT). Svaki LLT je povezan sa samo jednim PT.

Povezani PT su grupirani u „Pojmove visoke razine“ (engl. *High Level Term*, HLT), na temelju anatomije, patologije, fiziologije, etiologije ili funkcije. HLT-ovi su međusobno povezani na temelju istih značajki u „Pojmove visoke razine na razini grupe“ (engl. *High Level Group Term*, HGLT). Naposljetku, HGLT su svrstani u „Klase organskih sustava“ (engl. *System Organ Class*, SOC) prema etiologiji, mjestu manifestacije ili svrsi (55).



**Slika 9.**Hijerarhija pojmova u skladu s MedDRA klasifikacijom(55)

### **1.3.2. Nuspojave montelukasta**

Provedena kontrolirana klinička ispitivanja prilikom puštanja u promet uglavnom su izvijestila o blagim i rijetkim nuspojavama. To je dovelo do početnog zaključka da je montelukast siguran i dobro podnošljiv lijek. Međutim, suprotni dokazi pojavili su se nakon stavljanja na tržište,

a uključivali su niz teških neuropsihijatrijskih nuspojava, kao što su agresija, anksioznost, depresija, problemi povezani sa spavanjem, suicidalne ideje, samoozljeđivanje, čak i samoubojstva (56). Provedena studija navodi da pacijenti koji su bili izloženi montelukastu su imali statistički značajnu veću pojavnost generaliziranog anksioznog poremećaja, nesanice i propisanih antidepresiva u usporedbi s pacijentima koji nisu bili izloženi (56).

Tijekom provedenih kliničkih ispitivanja glavobolja je bila najčešće prijavljena nuspojava montelukasta (nastupila je u 18-19% djece u dobi od 6 godina ili starije, adolescenata i odraslih). Prijavljeni su i vrtoglavica, umor, poremećaji snova, halucinacije, uznemirenost, agresivno ponašanje, parestezija/hipoestezija, pospanost, nesаница, razdražljivost ili nemir, a vrlo rijetko su prijavljeni napadaji. Također, zabilježene su i gastrointestinalne tegobe, uključujući bolove u trbuhu, mučninu, povraćanje, dispepsiju, proljev, pankreatitis. Neke studije navode da je potencijalni uzrok GI nuspojavama nakupljanje i razgradnja lijeka u određenim bakterijama izoliranim iz crijeva (58).

U nekih ispitanika uočene su promjene na koži (osip, ekcem, dermatitis, urtikarija, atopijski dermatitis, varicela i infekcija kože, reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, angioedem, pruritus i rijetko hepatičku eozinofilnu infiltraciju) i povišene vrijednosti jetrenih enzima (57). IgE tipa I preosjetljivost na montelukast potvrđena je jasnom pojavom tipičnih simptoma neposredno nakon izlaganja. Budući da ne postoji jedinstveni standardizirani dijagnostički test za potvrdu preosjetljivosti, uglavnom se dijagnosticira povezanošću vremena izloženosti i kliničkih značajki, odnosno pojave simptoma. Pogoršanje simptoma urtikarije koje se javilo u bolesnika nakon primjene montelukasta može se objasniti pomakom leukotrienskih receptora u aktivno stanje, jednako kao što je pretpostavljeno za H1 histaminske receptore (59).

Uzrok hepatotoksičnosti montelukasta nije poznat, ali odsutnost imunoalergijskih karakteristika i dugo razdoblje latencije upućuju da nije posljedica preosjetljivosti, već promijenjenog metabolizma. Montelukast se metabolizira pomoću sustava citokroma P450 (engl. *Cytochrome P450*, CYP450), pretežno pomoću CYP 2C8. Rijetki slučajevi hepatotoksičnosti koji se pripisuju montelukastu vjerojatno su uzrokovani stvaranjem toksičnih ili imunogenih intermedijera tijekom njegovog metabolizma. Oštećenje jetre uzrokovano navedenim lijekom najčešće nestaje u razdoblju od 1 do 4 mjeseca. Ponovna primjena lijeka može dovesti do opetovanih simptoma i treba je izbjegavati (21).

U nekim studijama navodi se povezanost montelukasta s alergijskim granulomatoznim angiitisom, koji se naziva i Churg-Straussov sindrom. Churg-Straussov sindrom je rijedak difuzni vaskulitis, karakteriziran teškom astmom, otpornom na liječenje, eozinofilijom periferne krvi i specifičnim histološkim značajkama kao što su granulomi u vaskularnom tkivu i ekstravaskularne lezije. Sistemske komplikacije Churg-Straussovog sindroma su varijabilne, a uključuju najčešće pluća (97,9%), periferne živce, sinuse, skeletne mišiće, gastrointestinalni trakt, bubrege, srce, gušteraču, i žučni mjehur (60).

### 1.3.2.1. Neuropsihijatrijske nuspojave povezane s primjenom montelukasta

Nakon puštanja u promet i prikupljanja sumnji na nuspojave, agencije za lijekove počele su objavljivati obavijesti o potencijalnim neuropsihijatrijskim nuspojavama koje se povezuju s primjenom montelukasta u terapiji. Popis objavljenih regulatornih i sigurnosnih odobrenja prema godinama, prikazan je u Tablici 2. (61).

**Tablica 2.** Popis regulatornih i sigurnosnih odobrenja

1998.	Odobrenje za stavljanje montelukasta u promet
2008.	FDA izdaje obavijest o istraživanju moguće povezanosti između upotrebe montelukasta i promjene ponašanja, raspoloženja, pojave suicidalnosti i samoubojstva
2009.	Promjena informacija o lijeku i uputa za pacijente, u odjeljku Upozorenja i mjere opreza, s ciljem uključenja: agitacije, agresivnog ponašanja, tjeskobe, depresije, dezorijentiranosti, abnormalnosti snova, halucinacija, nesаницe, razdražljivosti, nemira, mjesečarenja, suicidalnog razmišljanja i ponašanja (uključujući samoubojstvo) i tremora.
2013. – 2018.	Uprava za lijekove u Australiji upozorava zdravstvene djelatnike na neuropsihijatrijske rizike povezane s montelukastom



2017.	Grupe za podršku pacijenata šalju pismo FDA-i naglašavajući važnost veće svijesti o neuropsihijatrijskim nuspojavama s montelukastom i zahtijevajući istraživanje mehanizma, čimbenika rizika i simptoma ustezanja
2019.	<p>Agencija za kontrolu lijekova i zdravstvenih proizvoda u Ujedinjenoj Kraljevini (engl. <i>The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>, MHRA) upozorava zdravstvene djelatnike na neuropsihijatrijske rizike povezane s montelukastom</p> <p>“British National Formulary” savjetuje zdravstvenim djelatnicima da budu oprezni zbog neuropsihijatrijskih reakcija, uključujući oštećenje govora i opsesivno-kompulzivne simptome pri uporabi montelukasta</p> <p>Europska agencija za lijekove (engl. <i>European Medicines Agency</i>, EMA) zahtijeva da se upozorenje o neuropsihijatrijskim reakcijama povezanim s montelukastom doda u informacije o proizvodu i uputi za pacijente</p>
2020.	FDA pojačava postojeća upozorenja dodavanjem “upozorenja crne kutije” i ograničavanjem uporabe montelukasta u bolesnika s alergijskim rinitisom

FDA postala je svjesna mnogih postmarketinških izvješća o neuropsihijatrijskim nuspojavama montelukasta. Tijekom perioda od nekoliko godina Agencija je provela pregled podataka o sigurnosti kliničkih ispitivanja, analizama postmarketinških izvješća i recenzijama objavljene literature. Zbog značajnog porasta zabrinutosti oko navedenih nuspojava, FDA je krenula s još jednim sveobuhvatnim pregledom te je provela novu opservacijsku studiju. U rujnu 2019. godine održan je sastanak Savjetodavnog odbora kako bi se raspravilo o novim preporukama i strategijama. Nakon razmatranja svih dostupnih podataka i informacija FDA je zahtjevala „boxed warning“ i promjenu indikacije za alergijski rinitis, odnosno odlučeno je da se primjenjuje samo u onih bolesnika koji imaju neadekvatan odgovor ili ne podnose druge terapije. Na temelju razmatranja odnosa koristi i rizika, indikacija za astmu ostala je nepromijenjena (62).

FDA je prvo izdala sigurnosno upozorenje za *Singulair* u ožujku 2008. U tom je priopćenju FDA naznačila da je proizvođač, Merck & Co., Inc. obnovio uputeza *Singulair* kako bi uključio nove nuspojave prikupljene na temelju prijavljenih događaja nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su uključivale: tremor (ožujak 2007.) , depresiju (travanj 2007.), suicidalnost (suicidalno razmišljanje i ponašanje) (listopad 2007.) i anksioznost (veljača 2008). FDA je prvi put uočila moguću vezu između montelukasta i samoubojstva uslijed medijske objave 15-godišnjaka u New Yorku koji se ubio 17 dana nakon početka uzimanja lijekova za alergije (63).

EMA navodi kako zbog prikupljenih podataka, problematika neuropsihijatrijskih nuspojava ipak zaslužuje posebnu pozornost. Zahtijevala je da nositelji odobrenja moraju dodati upozorenje u odjeljku 4.4 ( Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi) kako bi se povećalo razumijevanje i svijest o mogućim neuropsihijatrijskim nuspojavama tijekom primjene montelukasta. Zdravstveni djelatnici i pacijenti trebaju biti jasno upućeni u mogućnost da se ovakve nuspojave potencijalno mogu dogoditi (64). Zbog značajnog rizika od neuropsihijatrijskih nuspojava, u nekih bolesnika potencijalne dobrobiti možda neće nadmašiti rizike, osobito onda kada se radi o blagoj astmi koja se može učinkovito liječiti drugim lijekovima. FDA navodi da i dalje prima izvješća o nuspojavama koje imaju utjecaj na mentalno zdravlje. U skladu sa prethodnim saznanjima, zabilježen je jako širok spektar nuspojava, uključujući čak i samoubojstva. Neke su se pojavile tijekom liječenja i povukle nakon prestanka uzimanja lijeka. Neka izvješća su ukazivala da su se nuspojave razvile, odnosno nastavile nakon prekida uzimanja montelukasta (65).

Sentinel studija, koja je proučavala pacijente s astmom u dobi od 6 godina i starije, kao i neke druge opservacijske studije, nisu otkrile povećani rizik od nuspojava vezanih za mentalno zdravlje kod montelukasta u odnosu na ICS. Međutim, ove studije su imale neka značajna ograničenja tijekom istraživanja pa se smatra da je to u velikoj mjeri utjecalo na dobivene rezultate. Od 33 uključene opservacijske studije, 4 nisu pronašle, dok je 10 farmakovigilancijskih studija (koristeći različite globalne baze podataka) otkrilo povezanost. Neke studije sugeriraju da je upozorenje, izdano od FDA 2008. godine, moglo utjecati na stopu prijavljivanja neuropsihijatrijskih nuspojava kao rezultat povećane svijesti (66).

U Ujedinjenoj Kraljevini, između 2014. i 2018., MHRA je zaprimila 219 prijava sumnji na nuspojave neuropsihijatrijskih reakcija. Otkako je montelukast prvi put stavljen na tržište u Ujedinjenoj Kraljevini, zaprimljeno je 639 prijava sumnji na nuspojave neuropsihijatrijskih

reakcija. Najčešće prijavljene neuropsihijatrijske reakcije bile su noćne more/noćni strahovi, depresija, nesаница, agresija, tjeskoba i abnormalno ponašanje ili promjene u ponašanju. Ovi su događaji prijavljeni u svim dobnim skupinama. Izvješteno je o rijetkim slučajevima oštećenja govora (disfemije), opisanog kao "mucanje". Većina slučajeva prijavljena je u djece mlađe od 5 godina, a javili su se nedugo nakon početka uzimanja montelukasta. Ponekad su se pojavili zajedno s drugim sumnjivim neuropsihijatrijskim događajima. U većini slučajeva nuspojave su nestale prekidom liječenja (67). U sustavnom pregledu koji je uključivao 427 radova utvrđeno je ukupno 48 različitih nuspojava koje su razvrstane u 13 skupina organskih sustava. Dvadeset od 48 prijavljenih nuspojava klasificirane su kao psihijatrijski poremećaji. Najrašireniji psihijatrijski poremećaji bili su agitacija/hiperaktivnost (sedam studija), anksioznost (šest studija) i poremećaji spavanja (pet studija). Na drugom mjestu bile su nuspojave na razini gastrointestinalnog sustava (35). Nedavno je montelukastu pridodana i suicidalnost kao potencijalna nuspojava. FDA je izdala upozorenje o mogućoj povezanosti suicidalnosti i upotrebe LTRA (68). Povezanost primjene lijeka i poremećaja spavanja kod odraslih osoba može dovesti do potencijalno opasnih situacija u prometu ili radu sa strojevima. To znači da kliničar mora razgovarati o mogućnosti ovih potencijalnih nuspojava s pacijentom (69).

Postoji veliki broj studija koje istražuju razlog zbog kojeg dolazi do neuropsihijatrijskih nuspojava. Jedna je studija objavila da bi mogao postojati mehanizam za aktivni transport montelukasta koji omogućuje prelazak krvno moždane barijere. Kada se veže na CysLT1 receptor, LTRA proizvode dušikov oksid, koji može oštetiti moždano tkivo (70). Neke studije navode da učinkom na živčani sustav dovodi do smanjenog lučenja neurotransmitora kao što su noradrenalin i serotonin (69). Kao iu drugim tkivima, moždani leukotrieni su uključeni u upalu. Moždani astrociti i mikroglialne stanice stvaraju nekoliko upalnih medijatora, uključujući leukotriene. Ovi medijatori i komponente kaskade komplementa igraju važnu ulogu u etiologiji većine neuroupalnih poremećaja. Također je poznato da su leukotrieni uključeni u odgovor na bol. U isto vrijeme, montelukast i drugi antagonisti leukotriena prolaze krvno-moždanu barijeru i mogu se naći u značajnim koncentracijama u moždanom tkivu. Uzrokom povezanosti sa neuropsihijatrijskim nuspojavama, neke studije smatraju inhibiciju leukotrienskih receptora u mozgu. Druga teorija je da kada se montelukast veže na CysLT1 receptor proizvodi dušikove okside, koji su toksični za moždano tkivo (63).

Montelukast je snažan kompetitivni antagonist CysLT1 receptora, na čemu se i temelji njegov mehanizam djelovanja u liječenju astme i alergijskog rinitisa. Međutim, ekspresija CysLT1R u normalnom ljudskom mozgu je vrlo niska, odnosno gotovo da ne postoji. Montelukast je također kompetitivni antagonist receptora 17 spregnutog s G-proteinom (engl. *G Protein-Coupled Receptor 17*, GPR17) koji je izražen na neuronima i glija stanicama u ljudskom mozgu. GPR17 je regulator razvoja oligodendrocita i ima funkciju u procesu remijelinizacije. Posljedično, inhibicija funkcije GPR17 na neuronima i/ili glijalnim stanicama može pridonijeti biološkim procesima koji su u osnovi navedenih neuropsihijatrijskih događaja povezanih s liječenjem montelukastom (71).

Smatra se da povećani upalni odgovori u neuropsihijatrijskim poremećajima uzrokuju mikroglijalnu aktivaciju u mozgu, što zauzvrat može izazvati neuroupalu. Zabilježeno je da aktivacija mikroglije povećava upalne i oksidativne čimbenike, što dovodi do daljnje neurodegeneracije i neurotoksičnosti, stoga se aktivacija mikroglije smatra potencijalnim čimbenikom patoloških stanja u mozgu, što može rezultirati neuropsihijatrijskim poremećajima. Ova studija po prvi put izvješćuje o štetnim učincima montelukasta na mikroglijalnu i neuronsku toksičnost i povećanu proizvodnju prostaglandina E2 i slobodnih radikala kisika u mikroglijalnim stanicama. Studija je provedena *in vitro*, na visoko agresivno proliferirajućim besmrtnim (engl. *highly aggressively proliferating immortalized*, HAPI) stanicama (72).

Provedena su i istraživanja na razini gena. Iz javnih baza podataka izdvojeni su podatci o ljudskim genima koji stupaju u interakciju s montelukastom te je istraživan njihov odnos. Neki od ovih gena za koje je dokazana značajna interakcija s lijekom, povezani su s poremećajima raspoloženja i velikim depresivnim epizodama. Također postoji povezanost sa stresom, suicidalnošću, shizofrenijom, poremećajem pažnje, hiperaktivnošću, spavanjem, hranjenjem, moždanim udarom i koronarnom bolešću srca. Ovi rezultati upućuju da bi montelukast mogao povećati rizik od psihijatrijskih poremećaja zbog interakcija na razini gena (73). Za njegov učinak u organizmu značajna su dva gena s prijavljenom populacijskom prevalencijom  $\geq 9\%$ , a to su CYP2C8\*3, koji je najznačajniji za metabolizam montelukasta u jetri, i SLCO2B1 koji kodira prijenosnik OATP2B1. U kliničkoj praksi, učinkovitost montelukasta pokazuje veliku interindividualnu varijabilnost. Varijacije među genima koji kodiraju enzime ili membranske prijenosnike bile su u korelaciji s kliničkim odgovorom na montelukast. U dojenčadi i djece na

raspodjelu lijeka utječu razvojne promjene u tijelu, kao što su sazrijevanje i funkcija organa, kao i sastav i količina proteina plazme. Brzina pražnjenja želuca, aktivnost intestinalnih enzima i prijenosnika, u dojenčadi i djece, ovisne o dobi, također mogu promijeniti bioraspoloživost lijeka. Osim toga, neke studije navode da CYP2C8 igra važnu ulogu u metabolizmu montelukasta, a nekoliko drugih studija pokazalo je da polimorfizam SLCO2B1, gena koji kodira transportni protein OATP2B1, pokazuje značajan učinak na farmakokinetiku i farmakodinamiku montelukasta (75).

Ovaj transporter modulira krvno-moždanu barijeru i intestinalni transport montelukasta. Stoga su bolesnici s polimorfizmima ovih gena imali različite stope eliminacije lijeka, što može rezultirati različitom prevalencijom navedenih nuspojava. Neuropsihijatrijski događaji povezani s primjenom češće su prijavljivani u Sjevernoj Americi, a manje prijava zabilježeno je u Aziji, Oceaniji, Južnoj Americi i Africi. Ovaj se fenomen može objasniti gore navedenim polimorfizmima, ali treba potvrdu u budućim studijama. Osim toga, nedovoljno izvješćivanje u drugim regijama također bi moglo biti još jedan razlog za ovaj rezultat (76). Postoje i druga istraživanja koja navode da je heterogenost odgovora na montelukast djelomično određena polimorfizmom promotora gena arahidonat 5-lipoksigenaze (ALOX5). Gen ALOX5 kodira 5-lipoksigenazu, a to je enzim koji ograničava brzinu u biosintetskom putu CysLT. Do danas nije jasno grupiranje genotipa promotora ALOX5 koje najbolje definira odgovor na montelukast u odraslih (77).

Ono što je proturječno teoriji da montelukast izaziva neuropsihijatrijske nuspojave je da neke studije navode njegov pozitivan učinak u poboljšanju pamćenja, djelujući na smanjenje upale u mozgu. Ovo navodi na potencijalnu povezanost s progresijom Alzheimerove bolesti. Međutim, u budućnosti je potrebno provesti visokokvalitetne studije koje uključuju veću populaciju s ciljem procjene i kvantificiranja rizika neuropsihijatrijskih nuspojava povezanih s korištenjem montelukasta, u djece i odraslih. Zdravstveni djelatnici imaju obvezu praćenja pacijenata i prijave svih sumnji na nuspojave odgovarajućoj agenciji za farmakovigilanciju (65). Iako se o učinkovitosti i nuspojavama raspravlja, smjernice i dalje preporučuju montelukast za liječenje astme. (5)

### 1.3.2.2. Nuspojave montelukasta u dječjoj dobi

U indikaciji astme montelukast ima odobrenje za primjenu u djece već od 6. mjeseca života pa nadalje (78). Kod astme u dječjoj dobi prvi izbor za kontrolu simptoma su inhalacijski kortikosteroidi. Međutim, štetni učinci koji se mogu pojaviti tijekom primjene ICS-a izazivaju zabrinutost i u roditelja i u liječnika. Smjernice preporučuju montelukast kao alternativni lijek ICS-ovima u perzistentnoj astmi (5,79). Ono što izaziva zabrinutost su potencijalne nuspojave, odnosno sistemska apsorpcija koja može posljedično izazvati poremećaj u rastu te lokalne nuspojave, od kojih je najčešća orofaringealna kandidijaza (80). Osobine koje montelukastu daju prednost pred ICS su oralna primjena i doziranje samo jednom dnevno. Iz tih razloga mnogo se jednostavnije primjenjuje od inhalacijskih lijekova (81).

Što se tiče učinka, dokazano je slabije djelovanje montelukasta u odnosu na ICS, ali zbog već opisanog načina doziranja i primjene, postiže se značajno bolja adherencija, odnosno suradljivost pacijenata (82).

Međutim, još 2008. godine FDA je izdala upozorenje o povećanom riziku od neuropsihijatrijskih događaja povezanih s uporabom LTRA. Nakon toga EMA je usvojila izmjenu dogovorenog „Pedijatrijskog plana istraživanja“ za montelukast u listopadu 2009. Zatim su i nacionalne regulatorne agencije uvele neuropsihijatrijske događaja kao rijetke nuspojave u postmarketinškom razdoblju. To je posebno važno jer su neuropsihijatrijski poremećaji češće prijavljivani u djece nego u odraslih. Također uočene su razlike među dobnim skupinama. Dojenčad i mala djeca sklona su poremećajima spavanja, dok se u starije djece i adolescenata češće javljaju depresija, tjeskoba i psihotične reakcije (83).

Kako bi se bolje opisao sigurnosni profil montelukasta u redovnoj kliničkoj uporabi, istraživači su proveli retrospektivnu studiju svih nuspojava lijekova u djece i odraslih prijavljenih nizozemskom centru za farmakovigilanciju Lareb i Globalnoj bazi podataka (VigiBase®) do 2016. godine. Sveukupno je u nizozemskoj bazi podataka bila 331 nuspojava povezana s montelukastom i 17 723 u bazi podataka SZO. Nešto manje od jedne trećine izvješća u svakoj bazi podataka odnosilo se na bolesnike mlađe od 19 godina (32,3% odnosno 32,4%). U globalnoj bazi podataka SZO, među djecom najčešće je bila prijavljena agresija, a u nizozemskoj bazi glavobolja (69).

U španjolskoj studiji zabilježena je značajna prijava noćnih mora nakon upotrebe montelukasta i to češće kod djece. Najveći broj ih je zabilježen unutar prvog tjedna liječenja te su se brzo povukle nakon prestanka uzimanja lijeka. Dokazana je jaka statistička povezanost između montelukasta i noćnih mora. Iako su u djece često prolazne, one mogu biti zastrašujuće i za dijete i za roditelje te mogu utjecati na školski uspjeh i svakodnevni život (69).

Jedna studija pregledala je sigurnosnu bazu podataka SZO i zabilježila je više od 2000 psihijatrijskih izvješća tegoba u djece i adolescenata liječenih montelukastom. Psihijatrijske nuspojave identificirane u ovoj studiji uključuju depresiju, tjeskobui suicidalne ideje (81). Također i MHRA je objavila da su noćne more, agresija i promjene ponašanja češće prijavljene u pedijatrijskoj populaciji nego u odraslih pacijenata (67).

Švedska studija koja je analizirala sva izvješća o psihijatrijskim nuspojavama tijekom liječenja montelukastom, u djece mlađe od 18 godina, navodi psihijatrijske poremećaje koji su prijavljeni više od jednom. Uključivali su: noćne more, anksioznost, agresivnost, poremećaje spavanja, nesanicu, razdražljivost, halucinacije, hiperaktivnost, poremećaj osobnosti. U 48% slučajeva, dijete koje je doživjelo psihijatrijske neželjene reakcije imalo je  $\leq 3$  godine. U 80% zabilježenih slučajeva, vrijeme od izlaganja do pojave nuspojava bilo je manje od 1 tjedna (85).

Studija navodi da su mnogo ozbiljnija stanja poput depresije ili psihotičnih poremećaja češće prijavljene u adolescenata, ali je utvrđeno da im je trebalo više vremena da se razviju. Relativno blaža stanja kao što su poremećaji spavanja i ponašanja bili su češći u mlađim dobnim skupinama i razvila su se mnogo ranije od depresije ili suicidalnog ponašanja (84).

Klinički pregled svih izvješća o noćnim morama uzrokovanim montelukastom, iz "VigiBase", globalne baze podataka SZO o mogućim nuspojavama na lijekove, ukazuje na mnoge zabilježene slučajeve. Polovica od njih se klasificira ozbiljnima te je imala značajan negativan utjecaj na svakodnevni život i uobičajeno obavljanje dnevnih aktivnosti. U većini slučajeva navedene nuspojave su nestale nakon prestanka uzimanja lijeka. Mnoga izvješća opisuju jako izražene nuspojave posebno u djece. Zabilježen je širok raspon, od vrištanja tijekom sna, nasilja do želje za smrću. Problemi sa spavanjem doveli su do problema tijekom dana, kao što su glavobolja, pospanost, poteškoće sa ponašanjem i loši rezultati u školi. Zbog visoke učestalosti neuropsihijatrijskih simptoma, osobito noćnih mora, u slučaju potrebe za primjenom

montelukasta, i u djece i u odraslih, kliničar bi trebao razgovarati potencijalnim mogućnostima ovih nuspojava s pacijentom, odnosno s pacijentom i roditeljima. (86)



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## 2.1. Cilj istraživanja

Montelukast je lijek čija je upotreba jako raširena u svijetu u liječenje kronične astme i profilaksi te prevenciji bronhokonstrikcije izazvane vježbanjem, a ujedno odobren je i za ublažavanje simptoma sezonskog i cjelogodišnjeg alergijskog rinitisa. Montelukast je bio 2020. godine 16. na ljestvici najčešće propisivanih lijekova u svijetu, dok je trenutno najpropisivaniji lijek čije se djelovanje temelji na antagonizmu CysLT1 receptora. Međutim, od pojave na tržištu 1998. do danas zabilježen je veći broj nuspojava, prvenstveno neuropsihijatrijskih zbog čega su se tijekom godina počela objavljivati upozorenja zdravstvenim djelatnicima na oprez prilikom primjene zbog povećanog neuropsihijatrijskoga rizika povezanog s primjenom montelukasta. Stoga, cilj ovog rada bio je utvrditi ukupni broj prijavljenih sumnji na nuspojave montelukasta u Republici Hrvatskoj u promatranom periodu od 1. siječnja 2005. do 1. srpnja 2021. godine te utvrditi prema klasifikaciji po organskim sustavima (MedDRA) koji organski sustavi su bili najzastupljeniji prilikom prijave.

## 2.2. Hipoteze

1. Postoje razlike u broju prijave sumnji na nuspojave montelukasta prema godini prijave u promatranom razdoblju.
2. Najčešći prijavitelji sumnji na nuspojave montelukasta bit će liječnici.
3. Sumnje na nuspojave montelukasta se u najvećem broju prijavljuju za pacijente u dječjoj životnoj dobi.
4. Upotreba montelukasta u najvećem broju slučajeva uzrokuje neuropsihijatrijske nuspojave.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Podatci o prijavljenim sumnjama na nuspojave lijekova koje sadrže montelukast kao djelatnu tvar zatraženi su od Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) za period od 1. siječnja 2005. godine do 1. srpnja 2021. godine. Na dan 28. kolovoza 2022. godine, uvidom u HALMED-ovu bazu lijekova, bilo je odobreno ukupno osamnaest gotovih lijekova s djelatnom tvari montelukast (Tablica 3), od čega je četirima ukinuto rješenje o stavljanju lijeka u promet u Republici Hrvatskoj na temelju zahtjeva nositelja odobrenja.

**Tablica 3.** Popis odobrenih lijekova u Republici Hrvatskoj s montelukastom kao djelatnom tvari

Naziv lijeka	Djelatna tvar	Datum rješenja
Melarth 10 mg filmom obložene tablete	montelukastnatrij	21.11.2016.
Melarth 4 mg granule	montelukastnatrij	21.11.2016.
Melarth 5 mg tablete za žvakanje	montelukastnatrij	21.11.2016.
Monalti 10 mg filmom obložene tablete (Montelukast Genera 10 mg filmom obložene tablete)**	montelukastnatrij	08.12.2017.
Monalti 5 mg tablete za žvakanje (Montelukast Genera 5 mg tablete za žvakanje)**	montelukastnatrij	08.12.2017.
Monkasta 10 mg filmom obložene tablete	montelukastnatrij	11.06.2021.
Monkasta 4 mg tablete za žvakanje	montelukastnatrij	11.06.2021.
Monkasta 5 mg tablete za žvakanje	montelukastnatrij	11.06.2021.
Monlast 10 mg filmom obložene tablete	montelukastnatrij	30.11.2016.
Monlast 4 mg tablete za žvakanje	montelukastnatrij	30.11.2016.
Monlast 5 mg tablete za žvakanje	montelukastnatrij	30.11.2016.
MontelukastPharmaS 10 mg tablete**	montelukastnatrij	26.10.2016.
MontelukastPharmaS 5 mg tablete za žvakanje**	montelukastnatrij	26.10.2016.
Montelux 10 mg filmom obložene tablete	montelukastnatrij	06.06.2018.
Singulair 10 mg filmom obložene tablete	montelukastnatrij	09.08.2021.
Singulair junior 5 mg tablete za žvakanje	montelukastnatrij	09.08.2021.

Singulair mini 4 mg oralne granule	montelukastnatrij	09.08.2021.
Singulair mini 4 mg tablete za žvakanje	montelukastnatrij	09.08.2021.

\*\*Rješenje je ukinuto na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Zabilježene prijave sumnji na nuspojave na montelukast, analizirane su s obzirom na spol, dob i zanimanje prijavitelja, kao i s obzirom na ozbiljnost prijavljene nuspojave i tip nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove. Dodatno promatrane su sumnje na interakcije istovremeno primijenjenih lijekova i montelukasta u zaprimljenim prijavama. Upotrebom programa *Microsoft Excel 2016* (One Microsoft Way, Redmond, Washington, U.S.) napravljena je deskriptivna statistička analiza te su rezultati prikazani kao cijeli brojevi i postoci.

Učestalost nuspojava promatrana je s obzirom na odobreni sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) za lijek Singulair 10 mg filmom obložene tablete. Navedeni SmPC je dostupan u Bazi lijekova HALMED i odobren 29. svibnja 2015. godine.

## **4. REZULTATI**

U promatranom razdoblju od 1. siječnja 2005. do 1. srpnja 2021. godine prijavljeno je 125 sumnji na nuspojave, povezanih s primjenom lijekova koji sadrže montelukast kao djelatnu tvar. Spol i dob pacijenata kod kojih su prijavljene nuspojave prikazani su u Tablici 4. Prijave su bile češće kod žena (50%), u odnosu na muškarce (45%). Značajan podatak je da su u najvećem broju slučajeva nuspojave zabilježene u djece u dobi od 2 – 11 godina (42%).

**Tablica 4.** Spol i dob pacijenata

Karakteristika	N(%)
Spol pacijenta	
Ženski	63 (50,4)
Muški	56 (44,8)
Nedostaje podatak	6 (4,8)
Dob pacijenta	
28 dana - 23 mjeseca	9 (7,2)
2 - 11 godina	52 (41,6)
12 - 17 g	5 (4,0)
18 - 44	21 (16,8)
45 - 64	21 (16,8)
65 - 74	10 (8,0)
≥ 75	3 (2,4)
Nedostaje podatak	4 (3,2)

Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

Najviše prijava zabilježeno je od strane liječnika (66% ), a najmanje od strane pacijenata, odnosno nezdravstvenog osoblja. Zanimanja prijavitelja prikazana su u Tablici 5.

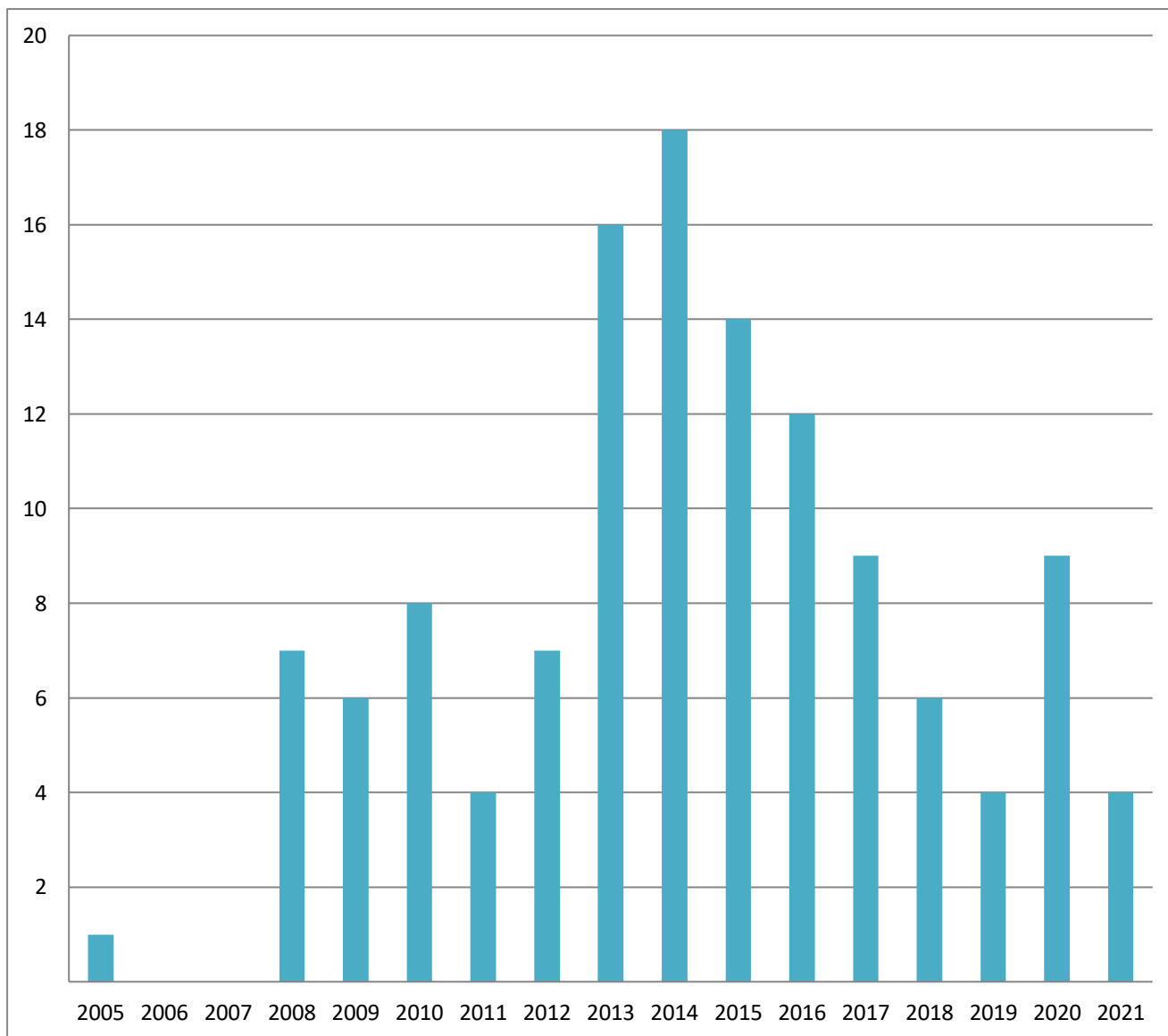
**Tablica 5.** Raspodjela prijava sumnji na nuspojave montelukasta s obzirom na zanimanje prijavitelja

Zanimanje prijavitelja	N (%)
Liječnik	83 (66,4)
Farmaceut	34(27,2)
Pacijent / Osoba koja nije zdravstveni djelatnik	12 (9,6)

Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

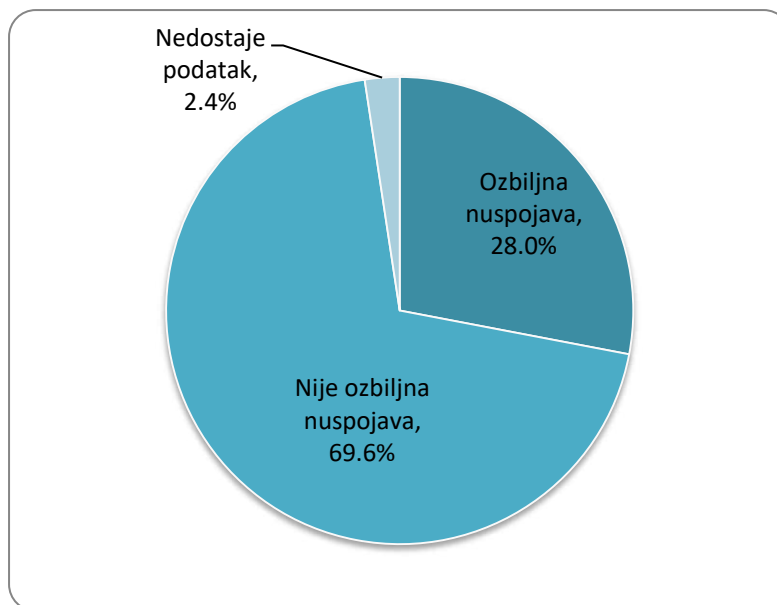
U navedenom razdoblju od 2005. do 2021. godine, najviše nuspojava prijavljeno je 2014. (14%), dok 2005. i 2006. nisu zabilježene prijave sumnje na nuspojave montelukasta. Broj prijava sumnji na nuspojave montelukasta prema godini kada je zabilježena prijava prikazan je na Slici 10.





**Slika 10.** Broj prijava sumnji na nuspojave montelukasta prema godini prijave

Od ukupno prijavljenih 125 nuspojava, najveći udio nije zadovoljavao uvjete ozbiljnosti (Slika 11). Međutim, 35 nuspojava zadovoljilo je kriterije ozbiljnosti i one su klasificirane prema ozbiljnosti, a njihova učestalost prikazana je u Tablici 6.



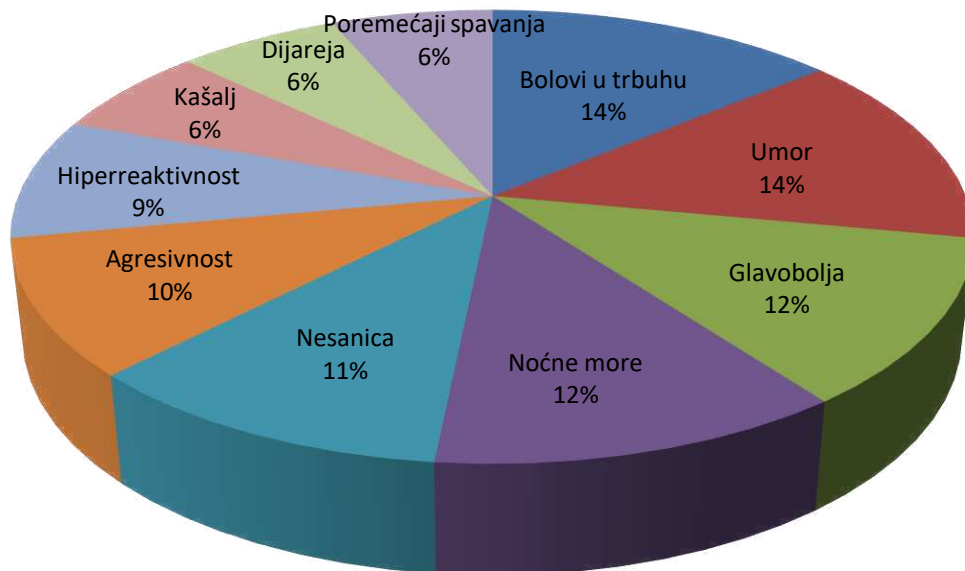
**Slika 11.** Podjela prijavljenih sumnji na nuspojave na montelukast s obzirom na kriterij ozbiljnosti

**Tablica 6.** Kriteriji ozbiljnosti nuspojava

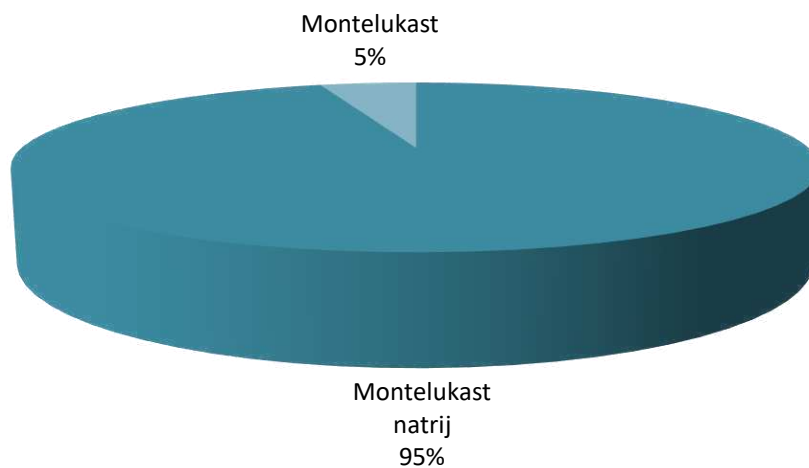
Kriterij ozbiljnosti	N(%)
Smrt	1 (0,8)
Ugrožava život	2 (1,6)
Uzrokuje/produljuje hospitalizaciju	5 (4,0)
Nesposobnost	2 (1,6)
Druga važna stanja	27 (21,6)

Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

Kada se analizira učestalost prijavljenih sumnji na nuspojave montelukasta, deset najčešće prijavljenih sumnji na nuspojave bili su bolovi u trbuhu, umor, glavobolja, noćne more, nesanic, agresivnost, hiperaktivnost, kašalj, dijareja i poremećaj spavanja. Udio navedenih nuspojava s obzirom na broj prijavljenih sumnji prikazan je na Slici 12. Kako se na tržištu u Republici Hrvatskoj nalazi montelukast u obliku natrijeve soli i u obliku čiste djelatne tvari, analizirana je učestalost prijave sumnje na nuspojavu s obzirom na oblik djelatne tvari. Značajno više prijavljenih sumnji na nuspojavu povezano je s primjenom montelukasta u obliku natrijeve soli (Slika 13).



**Slika 12.** Udio najčešće prijavljenih sumnji na nuspojave izazvanih primjenom montelukasta  
**Slika 13.** Udio prijavljenih sumnji na nuspojave montelukasta s obzirom na



kemijski oblik djelatne tvari

Prema klasifikaciji po organskim sustavima (MedDRA), najveći broj prijava sumnji na nuspojavu pripada skupini XIX. Psihijatrijski poremećaji (33%), a zatim skupini XVII. Poremećaji

živčanog sustava (29%) te skupini VII. Poremećaji probavnog sustava (29%). Broj prijava svrstan po organskim sustavima prikazan je u Tablici 7.

**Tablica 7.** Nuspojave po organskim sustavima prema klasifikaciji MedDRA u razdoblju od 1. siječnja 2005. do 1. srpnja 2021. godine

Organski sustavi prema MedDRA klasifikaciji	N (%)
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	1 (0,8)
II. Srčani poremećaji	5 (4,0)
VI. Poremećaji oka	10 (8,0)
VII. Poremećaji probavnog sustava	36 (28,8)
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	32 (25,6)
X. Poremećaji imunološkog sustava	3 (2,4)
XI. Infekcije i infestacije	1 (0,8)
XII. Ozljeđe, trovanje i proceduralne komplikacije	13 (10,4)
XIII. Pretrage	5 (4,0)
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	1 (0,8)
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	12 (9,6)
XVII. Poremećaji živčanog sustava	36 (28,8)
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	1 (0,8)
XIX. Psihijatrijski poremećaji	41 (32,8)
XX. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	2 (1,6)
XXI. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	2 (1,6)
XXII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	12 (9,6)
XXIII. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	20 (16,0)
XXIV. Socijalne okolnosti	1 (0,8)
XXVI. Krvožilni poremećaji	4 (3,2)

Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

U Tablici 8. nalaze se djelatne tvari za koje je uočeno da su se najčešće primjenjvale istovremeno s montelukastom u situacijama kada su zabilježene prijave sumnji na nuspojave. Najveću učestalost primjene imali su salbutamol (6%) i loratadin (6%), a zatim slijede budezonid/formoterol (5%) i flutikazon (5%).

**Tablica 8.** Popis najčešćih djelatnih tvari u istovremenoj primjeni s montelukastom kada su zabilježene prijave sumnje na nuspojavu montelukasta

Djelatnatvar	N (%)
Salbutamol	8 (6,4)
Loratadin	8 (6,4)
Budezonid;Formoterol	6 (4,8)
Flutikazon	6 (4,8)
Mometazon	5 (4,0)
Desloratadin	2 (1,6)
Feksofenadin	4 (3,2)
Flutikazon;Salmeterol	4 (3,2)
Ibuprofen	3 (2,4)
Kolecalciferol	3 (2,4)
Budezonid	3 (2,4)
Bisoprolol	3 (2,4)
Amlodipin	3 (2,4)
Lacidipin	3 (2,4)

Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

## **5. RASPRAVA**

U promatranom razdoblju od 1. siječnja 2005. do 1. srpnja 2021. godine Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) prijavljeno je 125 sumnji na nuspojave, povezanih s primjenom lijekova koji sadrže montelukast kao djelatnu tvar.

Analizirajući prijave sumnji na nuspojave montelukasta s obzirom na godinu prijave, 2005. i 2006. nije zabilježena nijedna prijava na nuspojave montelukasta dok je najviše nuspojava prijavljeno 2014. Zanimljivo je kako u 2008. i 2009. godine dolazi do porasta u broju prijava nuspojava, nakon što je FDA 2008. godine izdala obavijest o istraživanju moguće povezanosti između upotrebe montelukasta i promjene ponašanja, raspoloženja, pojave suicidalnosti i samoubojstva (62).

Iz analiziranih podataka može se uočiti kako su sumnje na nuspojave bile najčešće prijavljene u dječjoj dobi, pri čemu je 48,8 % nuspojava zabilježeno u dobi do 11 godina, dok je ukupan broj prijava za djecu do 17 godina iznosio 52,8 %. Dobiveni rezultati slažu se s rezultatima drugih provedenih studija. Izvješće objavljeno od strane FDA, govori o razlikama među dobnim skupinama, odnosno da su nuspojave češće prijavljivane u djece nego odraslih (83). Uspoređujući dobivene rezultate s istraživanjem provedenim u Španjolskoj, također je i u navedenom istraživanju najveći broj nuspojava zabilježen u djece i to najčešće unutar prvog tjedna liječenja (69). Jedna studija pregledala je sigurnosnu bazu podataka SZO i zabilježila je više od 2000 psihijatrijskih izvješća tegoba u djece i adolescenata liječenih montelukastom (81). Također i MHRA je objavila da su nuspojave češće prijavljene u pedijatrijskoj populaciji nego u odraslih pacijenata (67). Mogući razlog za takvu dobnu raspodjelu prilikom prijava sumnji na nuspojave, mogao bi biti u češćoj primjeni montelukasta u dječjoj dobi u odnosu na odrasle pacijente. U dječjoj dobi montelukast se uvodi kao prva terapiji kod sumnje na blagi oblik astme umjesto inhalacijskih glukokortikoida zbog brojnih nuspojava koje se povezuju uz njihovu primjenu.

Nuspojave ovise i o obliku djelatne tvari. U promatranom razdoblju, 5 % od ukupno prijavljenih nuspojava odnosi se na primjenu montelukasta koji nije u obliku natrijeve soli, međutim trenutno u Hrvatskoj nije registriran ni jedan takav oblik lijeka.

S obzirom na klasifikaciju nuspojava po organskim sustavima (prema MedDRA klasifikaciji), analizirani podatci ukazuju da su najčešće prijavljene neuropsihijatrijske nuspojave. Još 2008. godine, odnosno ubrzo nakon puštanja montelukasta u promet i prikupljanja sumnji na

nuspojave, agencije za lijekove počele su objavljivati obavijesti o potencijalnim neuropsihijatrijskim nuspojavama koje se povezuju s primjenom montelukasta u terapiji (62).

U Ujedinjenoj Kraljevini, između 2014. i 2018., Agencija za kontrolu lijekova i zdravstvenih proizvoda u Velikoj Britaniji (engl. *The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA) je zaprimila 219 prijava sumnji na nuspojave neuropsihijatrijskih reakcija. Otkako je montelukast prvi put stavljen na tržište u Ujedinjenoj Kraljevini, zaprimljeno je 639 prijava sumnji na nuspojave neuropsihijatrijskih reakcija. Najčešće prijavljene neuropsihijatrijske reakcije bile su noćne more/noćni strahovi, depresija, nesanica, agresija, tjeskoba i abnormalno ponašanje ili promjene u ponašanju (67).

U sustavnom pregledu koji je uključivao 427 radova utvrđeno je ukupno 48 različitih nuspojava koje su razvrstane u 13 skupina organskih sustava. Dvadeset od 48 prijavljenih nuspojava klasificirane su kao psihijatrijski poremećaji. Najrašireniji psihijatrijski poremećaji bili su agitacija/hiperaktivnost (sedam studija), anksioznost (šest studija) i poremećaji spavanja (pet studija) (68).

Iako se još uvijek ne zna točan razlog, postoji veliki broj studija koje istražuju zašto dolazi do neuropsihijatrijskih nuspojava. Jedna je studija objavila da bi mogao postojati mehanizam za aktivni transport montelukasta koji omogućuje prelazak krvno moždane barijere (70). Također, neke studije navode da svojim djelovanjem na živčani sustav dovodi do smanjenog lučenja neurotransmitora kao što su noradrenalin i serotonin (69). Osim neuropsihijatrijskih nuspojava često su prijavljene i gastrointestinalne smetnje, što se slaže s podacima iz provedenih kliničkih ispitivanja (58). Najviše prijava zabilježeno je od strane liječnika (66 %), zatim farmaceuta, a najmanje od strane pacijenata, odnosno nezdravstvenog osoblja. Dobiveni rezultati su očekivani s obzirom na to da je zdravstveno osoblje u stalnom kontaktu s pacijentima, ima veću svijest o važnosti prijave te bolje upoznato sa samim sustavom za prijavu nuspojava. Također, s obzirom na najčešće nuspojave koje su zabilježene, a bila je riječ o neuropsihijatrijskim nuspojavama, za očekivati je da će se pacijenti obratiti ipak liječniku u slučaju da im se jave nuspojave takvog tipa nakon početka primjene novo lijeka te da će oni biti prijavitelji u ovom slučaju.



Iako se o učinkovitosti, intervarijabilnosti među ljudima kao i o nuspojavama uvelike raspravlja, u skladu s GINA smjernicama montelukast se i dalje preporučuje kao lijek za liječenje astme (5).

Ograničenje ovog istraživanja, ali i općeniti problem prilikom analiza spontanog prijavljivanja nuspojava lijekova u Republici Hrvatskoj, predstavlja nedovoljno prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova. Nedovoljno prijavljivanje i nedovoljna svjesnost pacijenata kao često i zdravstvenog osoblja, može značajno utjecati na donošenje zaključaka i preporuka o sigurnosti primjene određenog lijeka. Iako su u Hrvatskoj višestruko organizirane edukacije kao i javne kampanje u svrhu povećanja svjesnosti o važnosti prijave sumnji na nuspojave lijekova, iste se još uvijek nedovoljno prijavljuju. Također, u istraživanju su navedene apsolutne vrijednosti broja sumnji na nuspojave montelukasta prema godini u kojoj je zabilježena prijava. Međutim, podatci bi bili značajniji kada bi imali dostupne podatke o potrošnji lijekova s montelukastom kao djelatnom tvari u Republici Hrvatskoj za svaku od navedenih godina te usporedili podatke o potrošnji lijekova i broju prijavljenih nuspojava. Iako istraživanje ima određena ograničenja, rezultati su usporedivi sa sličnim istraživanjima u svijetu.

## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da:

1. U promatranom periodu od 1. siječnja 2005. godine do 1. srpnja 2021. godine prijavljeno je 125 sumnji na nuspojave montelukasta.
2. Najčešći prijavitelji sumnje na nuspojave montelukasta bili su liječnici (66%).
3. Najviše sumnji na nuspojave na primjenu montelukasta zabilježeno je u pacijenata dječje dobi, pri čemu 48,8 % u pacijenata dobi do 11 godina.
4. S obzirom na klasifikaciju po organskim sustavima, najčešće prijavljene nuspojave bile su vezane uz psihijatrijske poremećaje (32,8 %) i živčane poremećaje (28,8 %).
5. Promatrajući navedeno razdoblje, vidi se porast učestalosti prijave sumnji na nuspojave montelukasta od 2005. do 2014. godine, kada je zabilježen ujedno i najveći broj prijavljenih nuspojava, dok je zatim je vidljiv pad.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Holgate ST. A brief history of asthma and its mechanisms to modern concepts of disease pathogenesis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2:165-71.
2. MedicalNews Today, [Internet]. Brighton, UK: Medical News Today; 2018. A brief history of asthma [citirano 10. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323526#modern-perspectives>
3. Popović-Grle S. Asthma Epidemiology and Public Health Impact. *Medicus.* 2013;22:7-12.
4. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:S2-6.
5. Global Initiative For Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. Fontana, USA: GINA; 2022 [citirano 10. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
6. Dai X, Feng T, Zhang X, Li K. Budesonide/Formoterol in combination with Montelukast in the treatment of Bronchial Asthma. *Pak J Med Sci.* 2020;36:1688-92.
7. Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, Burla D, Ding M, Jansen K i sur. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy.* 2020;75:3124-46.
8. Sockrider M, Fussner L. What Is Asthma? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:P25-6.
9. Walia M, Lodha R, Kabra SK. Montelukast in pediatric asthma management. *Indian J Pediatr.* 2006;73:275-82.
10. Ikram A, Kumar V, Taimur M, Khan MA, Fareed S, Barry HD. Role of Montelukast in Improving Quality of Life in Patients with Persistent Asthma. *Cureus.* 2019;11:e5046.
11. Katzung B, Trevor A. *Basic and Clinical Pharmacology.* 15. izdanje. New York City: McGraw-Hill Education; 2020. 522-547 str.
12. He L, Zhou X, Mo H, Li X, Guo S. The association between vitamin D receptor gene polymorphisms and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2022;11:574-87.
13. Maslan J, Mims JW. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. *Otolaryngol Clin North Am.* 2014; 47:13-22.

14. Santino TA, Chaves GS, Freitas DA, Fregonezi GA, Mendonça KM. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3:CD001277.
15. Liou TG, Kanner RE. Spirometry. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009; 37:137-52.
16. Astma centar, [Internet]. Zagreb: Astma centar; 2007. Što je PEF-mjerač? [citirano 12. kolovoza 2022]. Dostupno na: <http://www.astma.hr/samopomoc.aspx>
17. Devonshire AL, Kumar R. Pediatric asthma: Principles and treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40:389-92.
18. Hall, John E.. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. 13. izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 269 str.
19. Mohan H. Textbook of pathology. 7. izdanje. New Delhi: Jaypee Brothers; 2015. 463-4 str.
20. Barbosa JS, Almeida Paz FA, Braga SS. Montelukast medicines of today and tomorrow: from molecular pharmaceuticals to technological formulations. *Drug Deliv.* 2016; 23:3257-65.
21. National Library of Medicine. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda, Maryland: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2019 [citirano 20. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548264/>
22. Lee YJ, Kim CK. Montelukast use over the past 20 years: monitoring of its effects and safety issues. *Clin Exp Pediatr.* 2020; 63:376-81.
23. World Allergy Organization, [Internet]. Milwaukee, USA: World Allergy Organization; 2015. IgE in Clinical Allergy and Allergy Diagnosis [citirano 12. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/ige-in-clinical-allergy-and-allergy-diagnosis>
24. Peters SP. Asthma phenotypes: nonallergic (intrinsic) asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2:650-2.
25. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet.* 2018; 391:783-800.

26. Kaplan A, FitzGerald JM, Buhl R, Vogelberg C, Hamelmann E. Comparing LAMA with LABA and LTRA as add-on therapies in primary care asthma management. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2020; 30:50.
27. Medscape, [Internet]. New York, USA: Medscape; 2022 [citirano 14. kolovoza 2022]. Asthma [citirano 11. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/296301-overview>
28. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, Laculiceanu A, Del Giacco S, Zemelka-Wiacek M, Kosowska A, Akdis CA, Jutel M. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy.* 2021; 76:3390-407.
29. Medscape, [Internet]. New York, USA: Medscape; 2022. Asthma Medication [citirano 11. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/296301-overview>
30. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5:918-27.
31. Young RN. Discovery of montelukast: a once-a-day oral antagonist of leukotriene D4 for the treatment of chronic asthma. *Prog Med Chem.* 2001; 38:249-77.
32. Merck, [Internet]. Rahway, New Jersey: Merck; 2020. Our history [citirano 15. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.merck.com/company-overview/history/>
33. Henriksen DP, Davidsen JR, Laursen CB, Christiansen A, Damkier P, Hallas J, Pottegård A. Montelukast use-a 19-year nationwide drug utilisation study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73:1297-304.
34. National Library of Medicine. Montelukast [Internet]. Tampa, Florida: StatPearls; 2022 [citirano 25. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459301/>
35. Dixon EG, Rugg-Gunn CE, Sellick V, Sinha IP, Hawcutt DB. Adverse drug reactions of leukotriene receptor antagonists in children with asthma: a systematic review. *BMJ Paediatr Open.* 2021;5:e001206.
36. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs.* 2007; 67:887-901.

37. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Almulaiky YQ, Cruz-Martins N, El-Saber Batiha G. Role of leukotriene pathway and montelukast in pulmonary and extrapulmonary manifestations of Covid-19: The enigmatic entity. *Eur J Pharmacol.* 2021; 904:174196.
38. Bubna AK. Leukotriene Antagonists in Dermatology. *Indian J Dermatol.* 2021; 66:575.
39. Berger A. What are leukotrienes and how do they work in asthma? *BMJ.* 1999; 319:90.
40. Scaparrotta A, Di Pillo S, Attanasi M, Rapino D, Cingolani A, Consilvio NP i sur. Montelukast versus inhaled corticosteroids in the management of pediatric mild persistent asthma. *Multidiscip Respir Med.* 2012; 7:13.
41. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science.* 2001 Nov 30; 294:1871-5.
42. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, Schneider A. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax.* 2008; 63:453-62.
43. DrugBank. Montelukast [Internet]. Alberta, Canada: DrugBank; 2022 [citirano 15. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00471>
44. Liu F, Ouyang J, Sharma AN, Liu S, Yang B, Xiong W, Xu R. Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;16:CD010636.
45. Rokni GR, Mohammadnezhad F, Saeedi M, Shadi S, Sharma A, Sandhu S i sur. Efficacy, tolerability, and safety of montelukast versus finasteride for the treatment of moderate acne in women: A prospective, randomized, single-blinded, active-controlled trial. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20:3580-5.
46. Aigner L, Pietrantonio F, Bessa de Sousa DM, Michael J, Schuster D, Reitsamer HA, Zerbe H, Studnicka M. The Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast as a Potential COVID-19 Therapeutic. *Front Mol Biosci.* 2020; 7:610132.
47. Abdallah MS, Eldeen AH, dTantawy SS, Mostafa TM. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Pharmacol.* 2021; 906:174295. b.



48. Ritter J, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang H. Rang & Dale's Pharmacology. 9. izdanje. Philadelphia,PA: Elsevier; 2018. 377 str.
49. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Singulair 10 mg filmom obložene tablete [Internet]. Zagreb: HALMED; 2021 [citirano 16. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Singulair-10-mg-filmom-oblozene-tablete/11508/>
50. Marcello C, Carlo L. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast. *Asthma Res Pract.* 2016; 2:11.
51. Francetić I. Farmakoterapijski priručnik. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. 10-13 str.
52. World Health Organization. Safety of Medicines [Internet]. Geneva: WHO; 2002 [citirano 15. kolovoza 2022]. Dostupno na: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67378/WHO\\_EDM\\_QSM\\_2002.2.pdf;jsessionid=11305ECAF6B7E9E9080CDE1911D3F3A0?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67378/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf;jsessionid=11305ECAF6B7E9E9080CDE1911D3F3A0?sequence=1)
53. Narodne novine. Zakon o lijekovima [Internet]. Zagreb: Narodne novine; 2007. [citirano 14. kolovoza 2022]. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007\\_07\\_71\\_2181.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007_07_71_2181.html)
54. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Navođenje nuspojava u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku [Internet]. Zagreb: HALMED;2007-2022 [citirano 18. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Obavijesti-za-Nositelje-odobrenja-za-stavljanje-lijeka-u-promet/Navodenje-nuspojava-u-Sazetku-opisa-svojstava-lijeka-i-Uputi-o-lijeku>
55. Medical Dictionary for Regulatory Activities. FAQs [Internet]. Worldgate Drive Herndon, USA: MEDDRA; 1990-2022 [citirano 20. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.meddra.org/faq>
56. Paljarvi T, Forton J, Luciano S, Herttua K, Fazel S. Analysis of Neuropsychiatric Diagnoses After Montelukast Initiation. *JAMA Netw Open.* 2022;5: e2213643.

57. National Library of Medicine. Leukotriene Receptor Antagonists [Internet]. Tampa, Florida: StatPearls; 2022 [citirano 27. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554445/>
58. Klünemann M, Andrejev S, Blasche S, Mateus A, Phapale P, Devendran S i sur. Bioaccumulation of therapeutic drugs by human gut bacteria. *Nature*. 2021; 597:533-8.
59. Di Salvo E, Patella V, Casciaro M, Gangemi S. The leukotriene receptor antagonist Montelukast can induce adverse skin reactions in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020; 60:101875.
60. Girszyn N, Amiot N, Lahaxe L, Cuvelier A, Courville P, Marie I. Churg-Strauss syndrome associated with montelukast therapy. *QJM*. 2008; 101:669-71.
61. Ekhart C, van Hunsel F, Sellick V, de Vries T. Neuropsychiatric reactions with the use of montelukast. *BMJ*. 2022;376: e067554.
62. Clarridge K, Chin S, Eworuke E, Seymour S. A Boxed Warning for Montelukast: The FDA Perspective. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9:2638-41.
63. Schumock GT, Lee TA, Joo MJ, Valuck RJ, Stayner LT, Gibbons RD. Association between leukotriene-modifying agents and suicide: what is the evidence? *Drug Saf*. 2011; 34:533-44.
64. European Medicines Agency. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) [Internet]. Amsterdam: EMA; 2019 [citirano 25. kolovoza 2022]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/montelukast-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002087/201807\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/montelukast-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002087/201807_en.pdf)
65. Law SWY, Wong AYS, Anand S, Wong ICK, Chan EW. Neuropsychiatric Events Associated with Leukotriene-Modifying Agents: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2018; 41:253-65.
66. U.S. Food and Drug Administration. FDA Requires Stronger Warning About Risk of Neuropsychiatric Events Associated with Asthma and Allergy Medication Singulair and Generic Montelukast [Internet]. New Hampshire Ave Silver Spring, USA: FDA; 2020

- [citirano 20. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requires-stronger-warning-about-risk-neuropsychiatric-events-associated-asthma-and-allergy>
67. GOV.UK. Montelukast (Singulair): reminder of the risk of neuropsychiatric reactions [Internet]. South Wales: GOV.UK; 2019 [citirano 21. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/montelukast-singulair-reminder-of-the-risk-of-neuropsychiatric-reactions>
  68. Manalai P, Woo JM, Postolache TT. Suicidality and montelukast. *Expert Opin Drug Saf.* 2009; 8:273-82.
  69. Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect.* 2017;5: e00341.
  70. Shin EY, Jin JH, Kang MK, Yoo YS, Lee JH, Song WJ i sur. Adverse drug reactions of montelukast and pranlukast: Analysis of the Korea database. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2022. doi: 10.12932/AP-030821-1202.
  71. U.S. Food and Drug Administration. Neuropsychiatric Events with Use of Montelukast in Pediatric Patients [Internet]. New Hampshire Ave Silver Spring, USA: FDA; 2019 [citirano 27. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/131035/download>
  72. Tseng YT, Cox TM, Grant GD, Arora D, Hall S, McFarland AJ i sur. *In vitro* cytotoxicity of montelukast in HAPI and SH-SY5Y cells. *Chem Biol Interact.* 2020; 326:109134.
  73. Umetsu R, Tanaka M, Nakayama Y, Kato Y, Ueda N, Nishibata Y i sur. Neuropsychiatric Adverse Events of Montelukast: An Analysis of Real-World Datasets and drug-gene Interaction Network. *Front Pharmacol.* 2021; 12:764279.
  74. Benard B, Bastien V, Vinet B, Yang R, Krajcinovic M, Ducharme FM. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J.* 2017; 50:1700148.
  75. Li Q, Wang K, Shi HY, Wu YE, Zhou Y, Kan M i sur. Developmental Pharmacogenetics of SLCO2B1 on Montelukast Pharmacokinetics in Chinese Children. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13:4405-11.

76. Bian S, Li L, Wang Z, Cui L, Xu Y, Guan K i sur. Neuropsychiatric side reactions of leukotriene receptor antagonist, antihistamine, and inhaled corticosteroid: A real-world analysis of the Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS). *World Allergy Organ J.* 2021; 14:100594.
77. Nwokoro C, Pandya H, Turner S, Eldridge S, Griffiths CJ, Vulliamy T i sur. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014; 2:796-803.
78. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Singulair mini 4 mg tablete za žvakanje [Internet]. Zagreb: HALMED;2021 [citirano 25. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Singulair-mini-4-mg-tablete-za-zvakanje/11511/>
79. Yilmaz Bayer O, Turktas I, Ertoy Karagol HI, Soysal S, Yapar D. Neuropsychiatric adverse drug reactions induced by montelukast impair the quality of life in children with asthma. *J Asthma.* 2022; 59:580-9.
80. Ernst P, Ernst G. Neuropsychiatric adverse effects of montelukast in children. *Eur Respir J.* 2017; 50:1701020.
81. Doherty GM. Is montelukast effective and well tolerated in the management of asthma in young children? Part A: Evidence-based answer and summary. *Paediatr Child Health.* 2007; 12:307-8.
82. Park YM. Should we prescribe montelukast to allergic pediatric patients? *Clin Exp Pediatr.* 2020; 63:389-90.
83. Aldea Perona A, García-Sáiz M, Sanz Álvarez E. Psychiatric Disorders and Montelukast in Children: A Disproportionality Analysis of the Vigibase(®). *Drug Saf.* 2016;39:69-78.
84. Blucher AE, Brawley CC, Cunningham TD, Baldassari CM. Impact of montelukast and fluticasone on quality of life in mild pediatric sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019; 125:66-70.
85. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:858-64.

86. Watson S, Kaminsky E, Taavola H, Attalla M, Yue QY. Montelukast and Nightmares: Further Characterisation Using Data from VigiBase. *Drug Saf.* 2022; 45:675-84.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada bio je utvrditi ukupni broj prijavljenih sumnji na nuspojave montelukasta u Republici Hrvatskoj u promatranom periodu od 1. siječnja 2005. do 1. srpnja 2021. godine te utvrditi prema klasifikaciji po organskim sustavima (MedDRA) koji organski sustavi su bili najzastupljeniji prilikom prijave.

**Materijali i metode:** Zabilježene prijave sumnji na nuspojave na montelukast, analizirane su s obzirom na spol, dob i zanimanje prijavitelja, kao i s obzirom na ozbiljnost prijavljene nuspojave i tip nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove. Dodatno promatrane su sumnje na interakcije istovremeno primijenjenih lijekova i montelukasta u zaprimljenim prijavama. Upotrebnom programa *Microsoft Excel 2016* (One Microsoft Way, Redmond, Washington, U.S.) napravljena je deskriptivna statistička analiza te su rezultati prikazani kao cijeli brojevi i postoci.

**Rezultati:** Prva zabilježena prijava sumnje na nuspojavu montelukasta u Hrvatskoj bila je 2005.godine, a do 2021. je sveukupno zabilježeno 125 prijave. Od ukupnog broja prijave na sumnju nuspojave montelukasta HALMED-u 50 posto ih je kod ženskog spola. Najčešće su u djece, u dobi od 2 do 11 godina (42%). Najviše prijave zabilježeno je od strane liječnika (66%), a najmanje od strane pacijenata, odnosno nezdravstvenog osoblja. U navedenom razdoblju od 2005. do 2021. godine, najviše nuspojava prijavljeno je 2014. (14%). Od ukupno prijavljenih 125 nuspojave, najveći udio nije zadovoljavao uvjete ozbiljnosti, međutim, 35 nuspojave zadovoljilo je kriterije ozbiljnosti, a zabilježen je i jedan smrtni slučaj. Deset najčešće prijavljenih sumnji na nuspojave bili su bolovi u trbuhu, umor, glavobolja, noćne more (9%), nesanica, agresivnost, hiperaktivnost, kašalj, dijareja i poremećaj spavanja. Prema klasifikaciji po organskim sustavima (MedDRA), najveći broj prijave sumnji na nuspojavu pripada skupini XIX. Psihijatrijski poremećaji (33%). Djelatne tvari za koje je uočeno da su se najčešće primjenjivale istovremeno s montelukastom u situacijama kada su zabilježene prijave sumnji na nuspojave su salbutamol (6%) i loratadin (6%).

**Zaključak:** U promatranom periodu prijavljeno je 125 sumnji na nuspojave montelukasta. Najviše prijave zabilježeno je u pacijenata dječje dobi. S obzirom na klasifikaciju po organskim sustavima, najčešće prijavljene nuspojave bile su vezane uz psihijatrijske poremećaje i živčane poremećaje.

## **9. SUMMARY**



**Diploma Thesis Title:** Analysis of suspected adverse drug reactions reports on montelukast in Croatia

**Objectives:** The aim of this study was to assess the total number of adverse reactions on montelukast in the Republic of Croatia from 1<sup>st</sup> of January 2005. to 1<sup>st</sup> of July 2021. Additionally, the goal was to determine which organic system (MedDRA) was the most represented one in the reports.

**Respondents and methods:** The recorded adverse reactions were analysed in view of the gender, age and profession of the reporter, while also taking into consideration the seriousness of the adverse reaction and the type of adverse reaction by the classification of the organic systems in the Medical Dictionary for Regulatory Activities. Additionally, interactions of concurrently applied medications were studied in the reports. Descriptive statistical analysis was performed by using *Microsoft Excel 2016* (One Microsoft Way, Redmond, Washington, U. S.). The results were presented as whole numbers and percentages.

**Results:** First reported adverse reaction in Croatia was in 2005. and by 2021. there were 125 reported cases. 50 % of reported cases were noted in females. They are most common in children, aged 2 to 11 (42 %). Medical doctors were the most common reporters (66 %). The least common reporters were patients, or rather non-medical personel. The highest number of reports were noted in 2014. (14 %). 35 reported cases complied with conditions of seriousness and there was one case of death. 10 most commonly reported adverse reactions were stomach aches, tiredness, headache, nightmares (9 %), insomnia, aggression, hyperactivity, cough, diarrhea and sleep disorders. According to MedDra, the largest number of reported cases is in group XIX. psychiatric disorders (33 %). Active substances which were most commonly in interaction with montelukast with adverse reactions were salbutamol (6 %) and loratadine (6 %).

**Conclusion:** In the observed period, 125 suspected adverse reactions on montelukast were reported. Most reports were noted in children. Regarding the classification by organ systems, the most frequently reported adverse reactions were related to psychiatric disorders and nervous disorders.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

- Ime i prezime: Doris Todorović
- Datum i mjesto rođenja: 07. studenog 1997., Šibenik, Republika Hrvatska
- Državljanstvo: hrvatsko
- Adresa stanovanja: Šparadići 71, Šibenik
- e-mail: doristodorovic2004@gmail.com

**Obrazovanje:**

- 2004. – 2012. – Osnovna škola Primošten
- 2013. – 2017. – Medicinska škola, Šibenik
- 2017. – 2022. – Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

**Materinski jezik:**

- hrvatski

**Ostali jezici:**

- engleski

**Radno iskustvo:**

- 21.02.2022. – 26.8.2022. Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije, ljekarnička jedinica Trstenik
- Lipanj 2022. Stručno osposobljavanje u Galenskom laboratoriju Split, Ljekarna Splitsko-dalmatinske županije

**Posebne vještine:**

- Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000