



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Penggunaan *Montelukast* dalam Terapi Asma Bronkial dan Rinitis Alergi

Esther Kristiningrum

Departemen Medical PT. Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Montelukast merupakan antagonis reseptor leukotrien (LTRA) oral yang diindikasikan untuk terapi asma kronik, profilaksis bronkokonstriksi yang diinduksi latihan fisik, serta meredakan gejala rinitis alergi, baik musiman maupun sepanjang tahun. *Montelukast* direkomendasikan sebagai monoterapi untuk mengontrol asma, khususnya pada anak, dan sebagai terapi tambahan terhadap ICS (*inhalation corticosteroid*) atau alternatif terhadap penambahan LABA (*long acting beta agonist*). Selain itu, montelukast oral direkomendasikan pada dewasa dan anak dengan rinitis alergi musiman dan pada anak prasekolah dengan rinitis alergi sepanjang tahun.

Kata kunci: Antagonis reseptor leukotrien, asma, *montelukast*, rinitis alergi

ABSTRACT

Montelukast is an oral leukotriene receptor antagonist (LTRA) indicated for the treatment of chronic asthma, prophylaxis of exercise-induced bronchoconstriction, and for the relief of symptoms of both seasonal and perennial allergic rhinitis. LTRA is recommended as monotherapy to control asthma, especially in children, and as an adjunct therapy to ICS (*inhalation corticosteroid*) or an alternative to the addition of LABA (*long acting beta agonist*). Oral montelukast are also recommended for adults and children with seasonal allergic rhinitis and in preschool children with perennial allergic rhinitis. **Esther Kristiningrum. The Use of Montelukast in Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis Therapy**

Keywords: Allergic rhinitis, asthma, leukotriene receptor antagonist, montelukast

Pendahuluan

Asma dan rinitis alergi sering ditemukan dan mengenai banyak orang di dunia. Terapi yang aman dan efektif diperlukan untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas.¹ *Montelukast* merupakan obat oral yang disetujui FDA untuk terapi asma kronik, profilaksis bronkokonstriksi yang diinduksi latihan fisik, serta meredakan gejala rinitis alergi, baik musiman (*seasonal*) maupun sepanjang tahun (*perennial*).² *Montelukast* telah dipasarkan dalam sediaan tablet salut selaput, tablet kunyah, atau granul oral.^{1,2}

Mekanisme Kerja

Montelukast merupakan antagonis reseptor leukotrien (LTRA) yang sangat selektif, mengikat reseptor *cysteinyl leukotriene 1* untuk leukotrien D4 dan E4 yang diekskresikan

oleh berbagai jenis sel seperti sel *mast*, yang terlibat dalam proses inflamasi yang dapat menyebabkan tanda dan gejala asma dan rinitis alergi.¹⁻³

Leukotrien merupakan mediator lemak yang dihasilkan oleh sel inflamasi seperti sel *mast* dan basofil selama fase awal, eosinofil dan makrofag selama fase tertunda (*late phase*).^{1,4} Reseptor leukotrien ditemukan pada sel saluran pernapasan, seperti makrofag dan sel otot polos. *Cysteinyl leukotrien* meliputi leukotrien C4, D4, dan E4, yang berperan dalam patogenesis inflamasi alergi pada saluran pernapasan atas dan bawah.¹ Leukotrien ini diturunkan dari *arachidonic acid* melalui jalur *5-lipoxygenase*. Perannya dalam patogenesis asma diturunkan dari efeknya pada tonus otot polos, sekresi

mukus, permeabilitas mikrovaskuler, dan efek kemotaktik.¹ Leukotrien juga memicu maturasi sel dendritik yang akan memicu stimulasi alergi lebih lanjut.¹ Kadar *cysteinyl leukotrien* telah ditunjukkan meningkat pada pasien dengan rinitis alergi simptomatik.⁵ Reseptor *cysteinyl leukotriene 1* ditemukan pada sel inflamasi, seperti sel *mast* dan endotel mukosa saluran pernapasan atas dan bawah.¹

Jika berikatan dengan reseptor leukotrien, *montelukast* menghambat efek fisiologik leukotrien seperti edema saluran napas, kontraksi otot polos, dan gangguan aktivitas sel normal tanpa aktivitas agonis.²

Pada asma, *montelukast* dosis rendah (5 mg) dapat menghambat bronkokonstriksi secara bermakna yang disebabkan oleh leukotrien



D4.² Selain itu, *montelukast* juga menurunkan jumlah eosinofil darah perifer sebesar 9-15% jika dibandingkan plasebo.²

Dosis dan Cara Pemberian

Secara umum, *montelukast* diberikan dengan dosis 10 mg/hari untuk dewasa dan anak berusia di atas 15 tahun, 5 mg untuk anak berusia 6-14 tahun, dan 4 mg untuk anak berusia di bawah 6 tahun.^{1,2} *Montelukast* tidak diindikasikan untuk asma anak berusia di bawah 12 bulan, pencegahan bronkokonstriksi yang diinduksi latihan fisik pada anak usia di bawah 6 tahun, rinitis alergi *seasonal* pada anak berusia di bawah

2 tahun, namun pada rinitis alergi *perennial*, *montelukast* dapat diberikan pada usia mulai 6 bulan.² *Montelukast* tidak untuk eksaserbasi asma akut seperti pada status asmatikus.^{1,2}

Montelukast dapat dikonsumsi dengan atau tanpa makanan. Dosis harian *montelukast* sebaiknya diberikan dengan interval minimal 24 jam. Untuk terapi asma kronik, saat pemberian terbaik adalah malam hari, sedangkan untuk mencegah bronkokonstriksi yang diinduksi oleh latihan fisik, *montelukast* diberikan minimal 2 jam sebelum mulai latihan.²

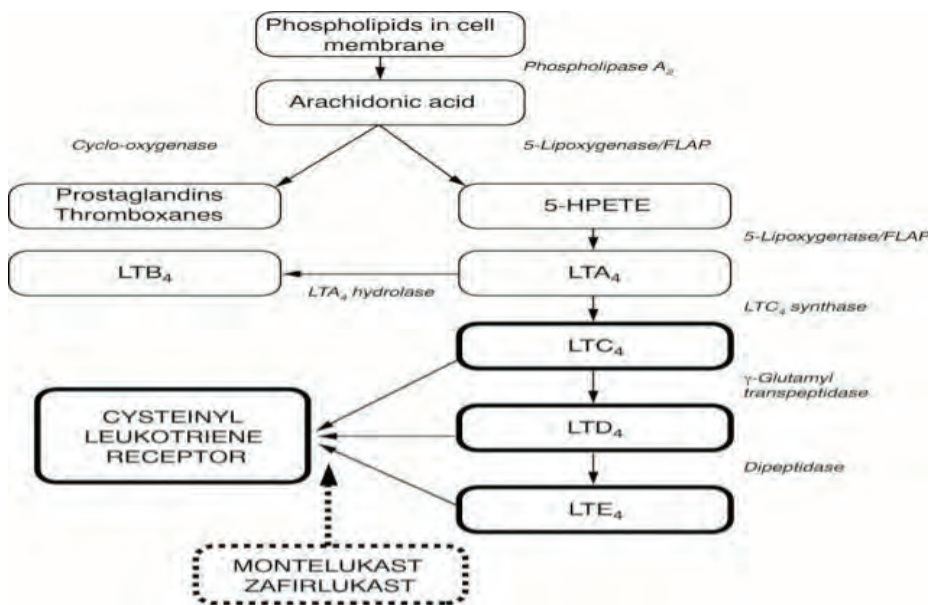
Profil Keamanan

Secara umum, *montelukast* ditoleransi dengan baik, efek samping ringan dan dalam berbagai studi, kejadian efek samping setara plasebo, dan biasanya tidak memerlukan penghentian obat.² Pernah ada laporan kejadian neuropsikiatri seperti agitasi, perilaku agresif, depresi, insomnia, gangguan atensi dan memori, pikiran dan perilaku untuk bunuh diri terkait dengan LTRA.² Efek samping lain meliputi nyeri kepala, mual, muntah, mialgia, reaksi hipersensitivitas, dll. Pada gangguan ginjal dan gangguan hati ringan hingga sedang, tidak perlu penyesuaian dosis *montelukast*.^{1,2} Dalam uji klinik, *montelukast* telah digunakan dengan dosis tinggi pada pasien dewasa (hingga 200 mg/hari selama 22 minggu dan hingga 900 mg per hari selama seminggu) tanpa efek samping bermakna.² Pada gangguan ginjal atau gangguan hati ringan hingga sedang, tidak perlu penyesuaian dosis.²

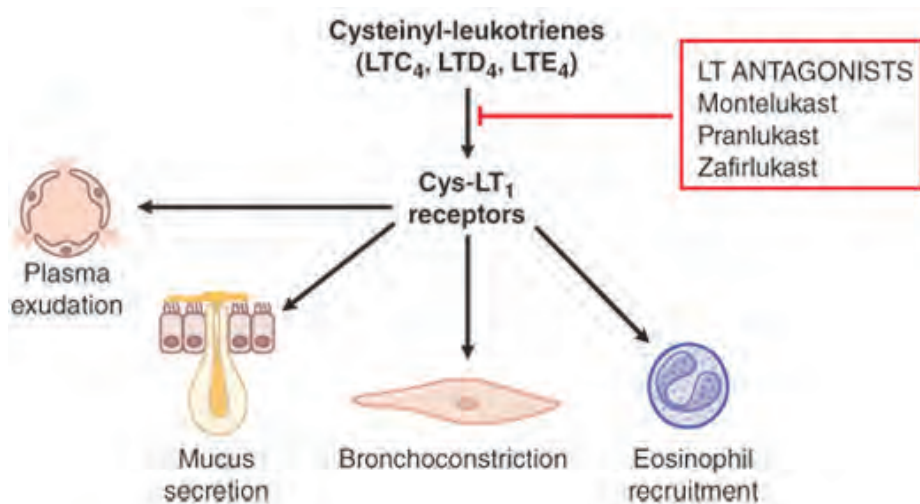
Efikasi

Banyak uji klinik efikasi *montelukast* pada asma bronkial dan rinitis alergi, antara lain:

- Studi acak, tersamar tunggal, dengan kontrol plasebo, pada 160 pasien berusia lebih dari 18 tahun dengan eksaserbasi akut asma bronkial. Setelah pemantauan selama 4 minggu, penambahan *montelukast* oral 10 mg sekali sehari selama 2 minggu terhadap terapi standar menyebabkan perbaikan *forced expiratory volume in 1 second* (FEV1) sebesar 21% (0,21 L), lebih baik bermakna dibanding pasien yang mendapat plasebo (p<0,0033). Selain itu, pasien dengan *montelukast* mengalami perbaikan *peak expiratory flow rate* (PEFR) setelah 2 minggu (0,4 L/detik, 12%) dan setelah 4 minggu (0,9 L/detik, 23%), lebih baik secara bermakna dibanding pasien dengan plasebo (masing-masing nilai p<0,0376 dan p<0,0003). Tidak ada perbedaan antara kedua kelompok dalam *forced vital capacity* (FVC), rasio FEV1/FVC, dan tingkat kambuhan. Tidak ditemukan efek samping selama studi. Disimpulkan bahwa penambahan *montelukast* oral pada eksaserbasi asma akut memperbaiki FEV1 setelah 4 minggu dan PEFR setelah 2 minggu dan 4 minggu dibandingkan terapi standar saja.⁶
- Studi acak dengan kontrol untuk menentukan apakah terapi *montelukast* lebih efektif dibandingkan agonis beta-2 yang diberikan sesuai kebutuhan pada 93 anak



Skema 1. Mekanisme kerja *montelukast*



Skema 2. *Montelukast* menghambat gejala asma

Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition: www.accessmedicine.com



prasekolah berusia 1-5 tahun dengan gejala asma lebih dari sekali sebulan, tetapi kurang dari sekali seminggu. Pasien mendapat *montelukast* 4 mg per hari selama 48 minggu atau agonis beta-2 sesuai kebutuhan (kontrol). Hasilnya menunjukkan bahwa selama studi, 13 (28%) pasien kelompok *montelukast* dan 23 (50%) pasien kontrol mengalami eksaserbasi akut dengan jumlah eksaserbasi rata-rata masing-masing 0,9 dan 1,9 per tahun ($p=0,027$). Sebagai tambahan, masing-masing 10 (21%) pasien dan 19 (41%) pasien mendapat terapi *corticosteroid* inhalasi (ICS). Insidens kumulatif terapi ICS secara bermakna lebih rendah pada kelompok *montelukast* (*hazard ratio* 0,45, 95% *confidence interval* 0,21-0,92; $p=0,033$). Disimpulkan bahwa *montelukast* efektif sebagai terapi kontrol anak prasekolah dengan gejala asma lebih dari sekali sebulan tetapi kurang dari sekali seminggu.⁷

- Suatu studi acak, dengan kontrol plasebo, dan multisenter, pada 275 pasien rinitis alergi yang diberi *fxofenadine* saja, *fxofenadine* dengan *montelukast*, atau *fxofenadine* dengan plasebo selama 21 hari selama musim serbuk sari di musim semi. Hasilnya menunjukkan bahwa *fxofenadine* dan *montelukast* memberikan kontrol kongesti hidung lebih baik dibandingkan *fxofenadine* saja atau plasebo. Kontrol kongesti hidung dinilai subjektif menggunakan buku harian pasien dan evaluasi skala analog visual serta secara objektif menggunakan rinomanometri dan pemeriksaan fisik. Disimpulkan bahwa terapi kombinasi LTRA (*montelukast*) dengan antihistamin (*fxofenadine*) lebih efektif dibanding antihistamin saja untuk mengontrol gejala rinitis alergi.⁸

- Studi pada 125 pasien rinitis alergi yang mendapat *chlorpheniramine maleate*, *levocetiricine*, *fxofenadine*, *desloratadine*, atau *montelukast* selama 6 minggu menunjukkan bahwa *levocetirizine* memberikan efek segera setelah 2 minggu yang bermakna lebih dibanding obat lain. Tetapi setelah 6 minggu, *montelukast* merupakan yang terbaik dalam mengurangi gejala malam hari (kesulitan tidur, terbangun saat tidur di malam hari, dan kongesti hidung saat bangun tidur), diikuti *levocetirizine*, *fxofenadine*, *desloratadine*, dan *chlorpheniramine maleate*. *Montelukast* tidak menyebabkan efek samping yang bermakna, *desloratadine* menyebabkan efek samping mulut kering, sedangkan *chlorpheniramine*

maleate menyebabkan paling banyak efek samping seperti sedasi dan ada 1 pasien yang mengeluh gangguan psikomotorik. Disimpulkan bahwa dalam hal efikasi klinis, keamanan/tolerabilitas, dan perbaikan gejala alergi rinitis malam hari, setelah terapi 6 minggu, *montelukast* lebih baik dibanding antihistamin.⁹

- Studi lain membandingkan efikasi dan tolerabilitas *fluticasone* intranasal dengan *montelukast* oral untuk terapi rinitis alergi dan asma bronkial. Studi ini acak, tersamar tunggal, pada 108 pasien rinitis alergi sekaligus asma bronkial yang mendapat *fluticasone propionate nasal spray* atau *montelukast* oral. Semua obat asma prastudi dihentikan dan semua pasien mendapat kombinasi *fluticasone/salmeterol* (125/50 mcg) 2 puff 2 kali sehari selama 3 bulan untuk mengontrol asma bronkial. Hasilnya menunjukkan bahwa penurunan skor gejala asma dan rinitis alergi serta perbaikan PEFR rata-rata lebih tinggi pada kelompok *fluticasone* dibanding kelompok *montelukast* selama periode *follow up*. Proporsi pasien yang melaporkan eksaserbasi tidak berbeda bermakna, dan kedua terapi dapat ditoleransi dengan baik. Disimpulkan bahwa penambahan *fluticasone propionate* intranasal terhadap *salmeterol* plus *fluticasone* bermanfaat memperbaiki kontrol asma, rinitis alergi, dan fungsi paru dibandingkan *montelukast* oral.¹⁰

Rekomendasi *Montelukast* dalam Terapi Asma

- *Montelukast* merupakan terapi antiinflamasi golongan LTRA oral yang banyak diresepkan untuk asma.¹
- Pada asma, *montelukast* secara bermakna menghambat bronkokonstriksi disebabkan leukotrien D4 dan menurunkan jumlah eosinofil darah perifer, serta meredakan proses inflamasi.^{1,11}
- LTRA menunjukkan efikasi kontrol eksaserbasi asma jangka panjang, namun standar emas untuk kontrol asma adalah *corticosteroid* inhalasi (ICS).¹¹
- Panduan terapi asma menurut GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2019 merekomendasikan LTRA sebagai monoterapi untuk mengontrol asma, khususnya pada anak, dan sebagai terapi tambahan terhadap ICS atau alternatif terhadap penambahan LABA.¹²

- *Montelukast* kurang efektif sebagai monoterapi dibanding ICS dan jika sebagai tambahan terhadap ICS, kurang efektif dibanding kombinasi ICS-LABA,¹² namun dapat digunakan pada asma persisten ringan atau dikombinasi dengan obat asma lain semua derajat asma untuk menjaga kontrol asma jangka panjang.³
- *Montelukast* mempunyai tempat dalam terapi anak dengan bersin yang dipicu virus, asma yang diinduksi latihan fisik, dan pada anak yang orang tuanya fobia steroid dan tidak bisa menerima ICS.³
- Risiko efek samping rendah, dosis sekali sehari, dan tidak diperlukannya *inhaler* meningkatkan kepuasan dan kenyamanan pasien terhadap LTRA, khususnya pada anak.³

Rekomendasi *Montelukast* dalam Terapi Rinitis Alergi:

- *The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Guidelines 2010* merekomendasikan penggunaan *montelukast* pada terapi rinitis dengan atau tanpa asma.¹
- Pada pasien tanpa asma, LTRA oral direkomendasikan pada pasien dewasa dan anak dengan rinitis alergi *seasonal* dan pada anak prasekolah dengan rinitis alergi *perennial*, sebagai alternatif terhadap antihistamin.¹
- LTRA tidak direkomendasikan pada alergi rinitis *perennial* dewasa.¹
- Pada pasien rinitis alergi dan asma, *corticosteroid* inhalasi lebih direkomendasikan sebagai obat tunggal untuk kontrol asma.¹
- Pada pasien rinitis alergi dan asma yang tidak suka menggunakan atau tidak dapat menggunakan *corticosteroid* inhalasi atau pada anak yang orangtuanya tidak setuju menggunakan *corticosteroid* inhalasi, LTRA dapat direkomendasikan untuk terapi asma, namun *montelukast* tidak digunakan sebagai terapi lini pertama rinitis alergi.¹

SIMPULAN

Montelukast merupakan obat penghambat reseptor leukotrien oral yang telah disetujui untuk terapi baik pada asma bronkial maupun rinitis alergi. *Montelukast* mengikat reseptor *cysteinyl leukotriene 1* untuk leukotrien D4 dan E4, sehingga mengurangi tanda dan gejala asma dan rinitis alergi. Panduan terapi asma menurut GINA (*Global Initiative*



Box 3-5A
Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:
Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities
Non-pharmacological strategies
Education & skills training
Asthma medications

Asthma medication options:
Adjust treatment up and down for individual patient needs

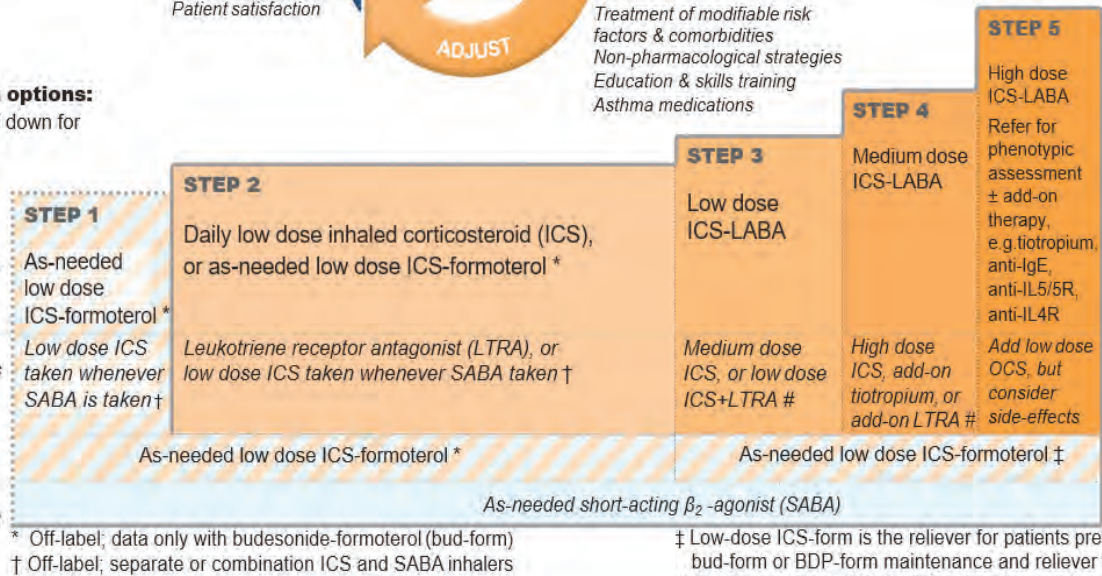
PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

PREFERRED RELIEVER

Other reliever option



* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)
† Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy
Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV₁ >70% predicted

Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

Skema 3. Panduan terapi asma menurut GINA 2019

for Asthma) 2019 merekomendasikan LTRA sebagai monoterapi untuk mengontrol asma, khususnya pada anak, dan sebagai terapi tambahan terhadap ICS atau alternatif terhadap penambahan LABA. Montelukast juga mempunyai tempat dalam terapi anak dengan penyakit bersin yang dipicu virus, asma diinduksi latihan fisik, dan pada anak

yang orangtuanya fobia steroid dan tidak bisa menerima ICS. Pada pasien rinitis alergi dan asma yang tidak suka menggunakan atau tidak dapat menggunakan *corticosteroid* inhalasi atau pada anak yang orangtuanya tidak setuju terhadap penggunaan *corticosteroid* inhalasi, LTRA dapat direkomendasikan untuk terapi asma, namun *montelukast* tidak

digunakan sebagai terapi lini pertama rinitis alergi. Namun, karena adanya risiko kejadian neuropsikiatri, maka perlu diinformasikan kepada pasien mengenai risiko ini sebelum meresepkan *montelukast* serta memantau gejala neuropsikiatri selama terapi *montelukast*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Neighbour H, McIvor A. Montelukast in the treatment of asthma and allergic rhinitis. Clin. Pract.2013;10(3):257-63.
2. Badri T, Takov V. Montelukast [Internet]. 2019 [cited 2019 Sept 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459301/?report=printable>
3. Hon KLE, Leung TF, Leung AKC. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? Drug Des Devel Ther. 2014;8:839-50.
4. Capra V, Thompson MD, Sala A, Cole DE, Folco G, Rovati GE. Cysteinyl-leukotrienes and their receptors in asthma and other inflammatory diseases: critical update and emerging trends. Med. Res. Rev. 2007;27(4):469-527.
5. Peters-Golden M, Henderson WR Jr. The role of leukotrienes in allergic rhinitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2005;94(6):609-18.
6. Chaudhury A, Gaude GS, Hattiholi J. Effects of oral montelukast on airway function in acute asthma: A randomized trial. Lung India 2017;34(4):349-54.
7. Nagao M, Ikeda M, Fukuda N, Habukawa C, Kitamura T, Katsunuma T, et al. Early control treatment with montelukast in preschool children with asthma: A randomized controlled trial. Allergol Int. 2018;67(1):72-78. doi: 10.1016/j.alit.2017.04.008.
8. Cingi C, Gunhan K, Gage-White L, Unlu H. Efficacy of leukotriene antagonists as concomitant therapy in allergic rhinitis. Laryngoscope. 2010;120(9):1718-23.doi: 10.1002/lary.20941.
9. Kaur G, Dhingra R, Singh M, Kaur M. Montelukast: a better alternative than antihistaminics in allergic rhinitis. Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2017;3(2):317-22.
10. Jindal A, Suriyan S, Sagadevan S, Narasimhan M, Shanmuganathan A, Vallabhaneni V, et al. Comparison of oral montelukast and intranasal fluticasone in patients



with asthma and allergic rhinitis. J Clin Diagn Res. 2016;10(8): OC06–OC10.

11. Ikram A, Kumar V, Taimur M, Kham MA, Fareed S, Barry HD. Role of montelukast in improving quality of life in patients with persistent asthma. Cureus 2019;11(6): e5046. doi:10.7759/cureus.5046
12. 2019 GINA pocket guide [Internet]. 2019 [cited 2019 Sept 27]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>

NEW! Medi KAL Nutrience

Nutrisi Enteral Pernapasan Pertama di Indonesia

1

Karbohidrat : Lemak = 1 : 1 **Tinggi Protein = 20% Kalori**

Tinggi Vitamin C,D, E dan Zinc*

*Terhadap AKG 2150 kkal

PULMOSOL
NUTRISI SPESIFIK UNTUK PERNAPASAN

PULMOSOL
Tinggi Protein
Tinggi Vitamin D
Sumber Natrium
Sumber Vitamin B
3 Biotin

150 g Sachets (50 g)