

Διαλείπουσα χορήγηση εισπνεόμενων στεροειδών και μοντελουκάστης.

Υπερ.

Παρασκευή Ξεπαπαδάκη

Υπολογίζεται ότι το άσθμα εμφανίζεται σε περίπου 7 εκατομμύρια παιδιά στις ΗΠΑ, επηρεάζοντας περίπου το 9.4% του παιδιατρικού πληθυσμού ([Centers for Disease Control and Prevention, 2010](#)). Ο επιπολασμός του άσθματος συνεχίζει να αυξάνεται και σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα από τις ΗΠΑ, βρίσκεται στα υψηλότερα επίπεδα που έχουν καταγραφεί τα τελευταία χρόνια (Akinbami, Moorman et al. 2011). Το άσθμα συνδέεται στενά με υψηλό κίνδυνο νοσηρότητας, με το ήμισυ περίπου των παιδιών με ήπιο επίμονο άσθμα να παροπυσιάζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας στο νοσοκομείο ή επίσκεψης στα επείγοντα ιατρεία. Το 2008 κατεγράφησαν περίπου 10 εκ. ημέρες απουσίας από το σχολείο σε παιδιά ηλικίας 5-17 ετών, λόγω εξάρσεων άσθματος.

Ο αποτελεσματικός χειρισμός του άσθματος στα παιδιά παρουσιάζει ιδιαιτερότητες. Η αντιμετώπιση της νόσου είναι πολύπλευρη και περιλαμβάνει αποφυγή εκλυτικών περιβαλλοντικών παραγόντων, εκπαίδευση παιδιών/γονέων και χρήση ανακουφιστικής ή / και ρυθμιστικής θεραπείας (Fanta 2009). Οι διεθνείς ομοφωνίες για το άσθμα σε ΗΠΑ και Ευρώπη, προτείνουν για το μη ελεγχόμενο άσθμα, τη καθημερινή λήψη είτε εισπνεόμενων στεροειδών (ΕΙΣΚς) που δρουν κυρίως μειώνοντας τη φλεγμονή και τη βρογχική υπεραπαντητικότητα στα βρογχιόλια ([National Asthma Education and Prevention Program guidelines \(2007\)](#) ([Wolthers 2009](#)), είτε την καθημερινή χορήγηση μοντελουκάστης. Η μοντελουκάστη (MON) αναστέλλει τη δράση των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων, περιορίζοντας συνακόλουθα τη μετανάστευση και συγκέντρωση στην περιοχή των αεραγωγών ηωσινοφίλων, τη βρογχοσύσπαση και την υπερ-έκκριση βλέννας (Harmanci 2007). Η MON μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με τα ΕΙΣΚς (Dahlen, Dahlen et al. 2011).

Τυπικά οι διεθνείς οδηγίες για το άσθμα προτείνουν την καθημερινή χορήγηση αντιφλεγμονώδους αγωγής για τον έλεγχο του ήπιου επίμονου ή μη ελεγχόμενου άσθματος. Η τακτική αυτή προέκυψε από μελέτες που έδειξαν ότι με τον τρόπο αυτό μειώνεται η συχνότητα και η βαρύτητα των ασθματικών παροξυσμών, βελτιώνονται οι δείκτες αναπνευστικής λειτουργίας (όπως η μέγιστη εκπνευστική ροή_PEF και ο βίαια εκπνεόμενος στο 1^ο δευτερόλεπτο όγκος αέρα_FEV1) και η ποιότητα ζωής των ασθενών (Boushey, Sorkness et al. 2005). Παρόλα αυτά στην πραγματικότητα φάνηκε ότι οι περισσότεροι ασθενείς σπάνια ανανεώνουν τη συνταγή τους για λήψη ρυθμιστικής αγωγής (ΕΙΣΚς και MON), υποδηλώνοντας ότι συνήθως δε λαμβάνουν την καθημερινή τους αγωγή. Έτσι προέκυψε η ιδέα της διαλείπουσας χορήγησης αντιφλεγμονώδους/ρυθμιστικής θεραπείας, η οποία έχει συσταθεί

κυρίως για τον έλεγχο εξάρσεων ασθματικών συμπτωμάτων ή υποτροπιαζόντων επεισοδίων συριγμού. Έχει προταθεί ότι ο έλεγχος του άσθματος βάσει συμπτωμάτων θα μπορούσε να μειώσει την ποσότητα του χρησιμοποιούμενου φαρμάκου και τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και να ελαττώσει σημαντικά το κόστος χρήσης των συστημάτων υγείας. Τα ΕΙΣΚς μπορούν γρήγορα να δράσουν ως αντιφλεγμονώδη, να ενισχύσουν τη δράση των β2 αγωνιστών, ενώ σε υψηλές δόσεις έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα από του στόματος κορτικοστεροειδή (ΚΣ). Επιπρόσθετα, αυτή τη τεχνική μειώνει αισθητά τις ανησυχίες των γονέων για τους κινδύνους που πιθανά απορρέουν από τη χρήση ΕΙΣΚς, αυξάνοντας συνακόλουθα τη συνεργασία των μικρών ασθενών. Θα πρέπει φυσικά να γίνει σαφές στους γονείς ότι ο διαλείπων χαρακτήρας της αντιφλεγμονώδους αγωγής δεν αναιρεί το χρόνιο χαρακτήρα της νόσου και την ανάγκη για τακτική επαναξιολόγηση της κλινικής εικόνας του παιδιού

Παιδιά προσχολικής ηλικίας

Τα παιδιά προσχολικής ηλικίας, αποτελούν μία ιδιαίτερη κατηγορία, γιατί συνήθως παρουσιάζουν συμπτώματα συμβατά με άσθμα, μόνο κατά τη διάρκεια μίας ιογενούς λοίμωξης, ενώ παραμένουν σχεδόν ασυμπτωματικά στα μεσοδιαστήματα (Bacharier and Guilbert 2012).

Χειρισμός διαλείπουσας νόσου

Μελέτες όπου εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της προσθήκης ΕΙΣΚς μόνο κατά την έναρξη του ασθματικού παροξυσμού, δεν κατέγραψαν διαφορές στον αριθμό, τη διάρκεια του ασθματικού παροξυσμού ή την ανάγκη χρήσης ΚΣ από το στόμα συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο (Bisgaard, Hermansen et al. 2006; Bacharier 2008). Επιπρόσθετα, σε παιδιά ηλικίας 1-4 ετών με συχνά επεισόδια συριγμού και αυξημένο κίνδυνο μετέπειτα εμφάνισης άσθματος δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ της συνεχούς και διαλείπουσας χορήγησης ΕΙΣΚς στον αριθμό των ημερών ελεύθερων συμπτωμάτων, τη βαρύτητα του ασθματικού παροξυσμού και την ανάγκη λήψης κατά τη διάρκεια αυτού από τους στόματος ΚΣ (Ducharme, Lemire et al. 2009; Papi, Nicolini et al. 2009; Zeiger, Mauger et al. 2011) .

Όσον αφορά στη χρήση ΜΟΝ, καθημερινή χορήγηση της φαίνεται ότι μειώνει το ρυθμό των εξάρσεων άσθματος έως και 32% συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο, σε παιδιά με διαλείπον άσθμα (Bisgaard, Zielen et al. 2005) ενώ προσθήκη της κατά τη διάρκεια του παροξυσμού μειώνει τα συμπτώματα, την ανάγκη χρήσης των υπηρεσιών υγείας και τη λήψη ανακουφιστικής θεραπείας (Robertson, Price et al. 2007; Valovirta, Boza et al. 2011).

Χειρισμός επίμονης νόσου

Είναι σαφές ότι τα ΕΙΣΚς βελτιώνουν τον έλεγχο του άσθματος ακόμη και στην προσχολική ηλικία, ιδίως σε παιδιά που παρουσιάζουν πιο σαφή χαρακτηριστικά άσθματος, αν και παραμένουν ανησυχίες για την επίδραση αυτών στην αύξηση (Kaditis, Winnie et al. 2007).

Όσον αφορά στη μοντελουκάστη, κλινικές μελέτες συνεχούς χορήγησης σε παιδιά με επίμονο άσθμα, δείχνουν σημαντική μείωση σε ποικίλες παραμέτρους του άσθματος (Knorr, Franchi et al. 2001), ενώ δράση φαίνεται να έχει και η επιπρόσθετη χορήγηση ΜΟΝ, λίγο πριν την αναμενόμενη περίοδο εμφάνισης εξάρσεων άσθματος (με την έναρξη των παιδικών σταθμών/σχολείων), αν και το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε άλλες μελέτες (Johnston, Mandhane et al. 2007; Weiss, Gern et al. 2010).

Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ημερήσιας συνεχούς με διαλείπουσα χορήγηση ΕΙΣΚς για υποτροπιάζοντα συριγμό και ήπιο επίμονο άσθμα (Rodrigo and Castro-Rodriguez 2013) .

Πολύ πρόσφατη δημοσιεύτηκε μετα-ανάλυση μελετών όπου συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα της συνεχούς με τη διαλείπουσα χορήγηση ΕΙΣΚς στον υποτροπιάζοντα συριγμό και το ήπιο επίμονο άσθμα. Συμπεριλήφθησαν τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με ελάχιστο χρόνο καθημερινής χορήγησης 8 εβδομάδες (καθημερινά ΕΙΣΚς και επιπρόσθετα β2 αγωνιστή βραχείας δράσης_SABA) συγκρινόμενες με μελέτες όπου ΕΙΣΚς και SABA εδόθησαν με την έναρξη των συμπτωμάτων. Συνολικά επτά μελέτες (1367 συμμετέχοντες) συμπεριλήφθησαν στην ανάλυση. Από αυτές 4 μελέτες αφορούσαν σε παιδιά (οι 2 σε παιδιά προσχολικής ηλικίας) και 3 σε ενήλικες, στη δε πλειοψηφία τους τα άτομα είχαν ήπιο άσθμα και ελάμβαναν χαμηλές δόσεις ΕΙΣΚς. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα των ασθματικών παροξυσμών μεταξύ των 2 ομάδων. Επιπρόσθετα, η συνεχής χορήγηση ΕΙΣΚς δεν μείωσε τον αριθμό των ασθενών με ένα ή περισσότερους παροξυσμούς για τους οποίους ήταν αναγκαία η λήψη από τους στόματος ΚΣ ούτε και ο χρόνος εμφάνισης αυτού ή αριθμός/ άτομο / έτος, εξάρσεων άσθματος συνολικά. Όσον αφορά σε δευτερεύοντα αποτελέσματα, η ομάδα των ασθενών με καθημερινή λήψη ΕΙΣΚς παρουσίασε 10% αύξηση του αριθμού ημερών ελεύθερων συμπτωμάτων, και ελαττωμένη χρήση SABA, όμως μη στατιστικά σημαντική. Όπως αναμενόταν η μέση έκθεση σε ΕΙΣΚς ήταν 8.67mg/μηνιαίως λιγότερη από αυτή της διαλείπουσας θεραπείας. Τέλος δεν καταγράφησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στους δείκτες πνευμονικής λειτουργίας. Στις δύο παιδιατρικές ομάδες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ρυθμό αύξησης, αν και είναι γνωστό ότι η επίδραση των ΕΙΣΚς στην αύξηση είναι όσο και φαρμακο-εξαρτώμενη. Τονίζεται η ανάγκη χορήγησης της μικρότερης δυνατής δόσης που θα επιτυγχάνει τον έλεγχο του άσθματος (καθώς και νεώτερων μορίων), κάτι που δεν έγινε σε καμία από τις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση.

Είναι σαφές ότι θα πρέπει προτού γενικευτεί η οδηγία για διαλείπουσα χορήγηση αντιφλεγμονώδους αγωγής, να μπορεί κάποιος να αναγνωρίσει τον παιδιατρικό εκείνο πληθυσμό που θα μπορούσε να ωφεληθεί από μία τέτοια στρατηγική. Χρειάζεται οπωσδήποτε να θεσπίσουμε κριτήρια με τα οποία θα μπορούμε πιο αποτελεσματικά να διαχωρίσουμε φαινοτυπικά τα ασθματικά παιδιά. Φαίνεται ότι η προσθήκη ενός αντικειμενικού δείκτη (σπυρομετρικού ή παλμικής ταλαντωσιμετρίας) και δεικτών φλεγμονής, μπορεί να μας βοηθήσουν σε μία κατηγοριοποίηση, έτσι ώστε σταδιακά να προχωρήσουμε προς μία προσωποποιημένη θεραπεία.

Βιβλιογραφία

- Akinbami, L. J., J. E. Moorman, et al. (2011). "Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009." Natl Health Stat Report(32): 1-14.
- Bacharier, L. B. (2008). "Management of asthma in preschool children with inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists." Curr Opin Allergy Clin Immunol **8**(2): 158-162.
- Bacharier, L. B. and T. W. Guilbert (2012). "Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children." J Allergy Clin Immunol **130**(2): 287-296; quiz 297-288.
- Bisgaard, H., M. N. Hermansen, et al. (2006). "Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing." N Engl J Med **354**(19): 1998-2005.
- Bisgaard, H., S. Zielen, et al. (2005). "Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma." Am J Respir Crit Care Med **171**(4): 315-322.
- Boushey, H. A., C. A. Sorkness, et al. (2005). "Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma." N Engl J Med **352**(15): 1519-1528.
- Dahlen, S. E., B. Dahlen, et al. (2011). "Asthma treatment guidelines meet the real world." N Engl J Med **364**(18): 1769-1770.
- Ducharme, F. M., C. Lemire, et al. (2009). "Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children." N Engl J Med **360**(4): 339-353.
- Fanta, C. H. (2009). "Asthma." N Engl J Med **360**(10): 1002-1014.
- Harmanci, K. (2007). "Montelukast: its role in the treatment of childhood asthma." Ther Clin Risk Manag **3**(5): 885-892.
- Johnston, N. W., P. J. Mandhane, et al. (2007). "Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy." Pediatrics **120**(3): e702-712.
- Kaditis, A. G., G. Winnie, et al. (2007). "Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children." Pediatr Pulmonol **42**(5): 407-420.
- Knorr, B., L. M. Franchi, et al. (2001). "Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years." Pediatrics **108**(3): E48.
- Papi, A., G. Nicolini, et al. (2009). "Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children." Allergy **64**(10): 1463-1471.
- Robertson, C. F., D. Price, et al. (2007). "Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial." Am J Respir Crit Care Med **175**(4): 323-329.
- Rodrigo, G. J. and J. A. Castro-Rodriguez (2013). "Daily vs. intermittent inhaled corticosteroids for recurrent wheezing and mild persistent asthma: A systematic review with meta-analysis." Respir Med **107**(8): 1133-1140.
- Valovirta, E., M. L. Boza, et al. (2011). "Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children." Ann Allergy Asthma Immunol **106**(6): 518-526.
- Weiss, K. B., J. E. Gern, et al. (2010). "The Back to School asthma study: the effect of montelukast on asthma burden when initiated prophylactically at the start of the school year." Ann Allergy Asthma Immunol **105**(2): 174-181.
- Wolthers, O. D. (2009). "Anti-inflammatory treatment of asthma: differentiation and trial-and-error." Acta Paediatr **98**(8): 1237-1241.
- Zeiger, R. S., D. Mauger, et al. (2011). "Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing." N Engl J Med **365**(21): 1990-2001.

