

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Συνδυασμός εισπνεόμενου β2 αγωνιστή μακράς δράσης και κορτικοστεροειδούς για την αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος κατά την παιδική ηλικία

**Α. Καδίτης
Π. Παναγιωτοπούλου-
Γαρταγάνη**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το βρογχικό άσθμα είναι χρόνια νόσος των κατώτερων αεραγωγών, της οποίας βασική διαταραχή είναι η φλεγμονή του βρογχικού βλεννογόνου. Επίμονα συμπτώματα ή συχνοί παροξυσμοί συμπτωμάτων ελέγχονται με την παρατεταμένη χορήγηση αντιφλεγμονώδους αγωγής. Τα τελευταία χρόνια, θέσεις ομοφωνίας για την αντιμετώπιση του παιδικού βρογχικού άσθματος συστήνουν τη χορήγηση συνδυασμού β2 αγωνιστή (βρογχοδιασταλτικού) μακράς δράσης και κορτικοστεροειδούς, εφόσον η θεραπεία με χαμηλή δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς ή αναστολέα του υποδοχέα-1 κυστεΐνυλικών λευκοτριενίων δεν είναι αποτελεσματική.

Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για τη χρήση β2 αγωνιστών μακράς δράσης στα 4 πρώτα έτη της ζωής. Τουλάχιστον 3 πρόσφατες μετα-αναλύσεις Cochrane (2009) της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας εξέτασαν την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σε ενήλικες ή/και σε παιδιά σχολικής ηλικίας. Η προσθήκη βρογχοδιασταλτικού μακράς δράσης στο εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές δε μειώνει τη συχνότητα σοβαρών παροξυσμών, όμως βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία και περιορίζει την ένταση των συμπτωμάτων. Επί μη ελέγχου των συμπτωμάτων σε ασθενή που ήδη λαμβάνει εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, η προσθήκη β2 αγωνιστή μακράς δράσης βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία, ενώ η αύξηση της δόσης του στεροειδούς μειώνει τη συχνότητα σοβαρών παροξυσμών.

Συμπερασματικά, οι β2 αγωνιστές μακράς δράσης έχουν επικουρικό ρόλο στον έλεγχο των ασθματικών συμπτωμάτων. Ο πλήρης έλεγχος όλων των εκδηλώσεων της νόσου επιτυγχάνεται μόνο με τη χορήγηση επαρκούς αντιφλεγμονώδους αγωγής. **(Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2010, 57(4):417-423).**

Λέξεις κλειδιά: Βρογχικό άσθμα, β2 αγωνιστές

Παιδοπνευμονολογικό Ιατρείο
Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία
Σοφία»

Υποβλήθηκε: 22/02/2010

Combination of a long-acting inhaled b2 agonist and cor-

ticosteroid in the management of bronchial asthma during childhood

A. Kaditis, P. Panagiotopoulou-Gartagani
(*Ann Clin Paediatr* 2010, 57(4):417-423)

Asthma is a chronic disease of the lower airways, characterized by bronchial mucosa inflammation. Persistent or frequent symptoms can be controlled by prolonged administration of anti-inflammatory medications. In recent consensus statements for the management of pediatric asthma, combinations of inhaled long-acting b2 agonists (LABA) and inhaled corticosteroid (ICS) are recommended if treatment with ICS or leukotriene modifier is not successful.

There is no evidence supporting the use of LABA in children during the first 4 years of life. Three recent Cochrane meta-analyses (2009) have evaluated the literature related to the use of LABA combined with ICS in adults and school-age children. The addition of LABA to ICS does not decrease the frequency of severe asthma exacerbations compared to ICS alone but it does improve lung function and reduce the intensity of symptoms. If asthma is partially controlled by ICS, addition of LABA is less effective in limiting the number of severe exacerbations compared to increasing the dose of ICS. However, LABA improves respiratory function.

In summary, LABA has an ancillary role in the management of asthma symptoms. Complete control of all disease manifestations can be achieved only with the administration of adequate anti-inflammatory treatment.

Key Words: Bronchial asthma, b2 agonists

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το βρογχικό άσθμα είναι διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών, χρόνια φλεγμονή του βρογχικού βλεννογόνου (διήθηση κυρίως από ηωσινόφιλα και λεμφοκύτταρα) και βρογχική υπεραντιδραστικότητα¹⁻³. Η απόφραξη των αεραγωγών είναι αναστρέψιμη είτε χωρίς θεραπεία, είτε μετά από χορήγηση βροχοδιασταλτικών ή/και κορτικοστεροειδών.

Τα πιο χαρακτηριστικά συμπτώματα της απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών είναι ο βήχας, ο εκπνευστικός συριγμός και η δύσπνοια. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται ή επιδεινώνονται τη νύκτα, μετά από άσκηση, έκθεση σε περιβάλλον με χαμηλή θερμοκρασία ή αλλεργιογόνα καθώς και μετά ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού.

Βρογχικό άσθμα κατά την προσχολική και σχολική ηλικία

Επειδή τα πρώτα συμπτώματα του βρογχικού άσθματος συχνά εμφανίζονται πριν τη συμπλήρωση της ηλικίας των 6 ετών⁴, τίθεται πολλές φορές το ερώτημα εάν παιδιά προσχολικής ηλικίας με επεισόδια βήχα και συριγμού θα πρέπει να λάβουν αντιασθματική αγωγή. Η απάντηση στο ερώτημα αυτό απαιτεί γνώση πρόσφατων επιδημιολογικών δεδομένων, σχετικών με την εξέλιξη των επεισοδίων εκπνευστικού συριγμού, τα οποία εμφανίζονται στα 5 πρώτα χρόνια της ζωής.

Από τα αποτελέσματα μεγάλης διαχρονικής επιδημιολογικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε στην Tucson της Πολιτείας Arizona των ΗΠΑ προκύπτει ότι παιδιά με συμπτώματα απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών στην ηλικία των 6 ετών θα συνεχίσουν να είναι συμπτωματικά στις ηλικίες μεταξύ 8 και 16 ετών^{5,6}. Ευρήματα από την ανωτέρω διαχρονική μελέτη δείχνουν ότι αυξημένο κίνδυνο για βρογχικό άσθμα έχουν παιδιά που στα 3 πρώτα έτη της ζωής παρουσιάζουν 4 τουλάχιστον επεισόδια συριγμού εντός 12 μηνών και πληρούν ένα από τα ακόλουθα μείζονα ή δύο από τα παρακάτω ελάσσονα κριτήρια¹:

Μείζονα Κριτήρια:

- 1) Ιστορικό άσθματος σε έναν από τους γονείς.
- 2) Διάγνωση εκζέματος στο παιδί.
- 3) Ευαισθητοποίηση σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα.

Ελάσσονα Κριτήρια:

- 1) Ευαισθητοποίηση σε τροφικά αλλεργιογόνα.
- 2) Ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα (τουλάχιστον 4%).
- 3) Ιστορικό συριγμού χωρίς την παρουσία ιογενούς λοίμωξης.

Αντίθετα, κατά τη σχολική ηλικία τα παιδιά με βρογχικό άσθμα σταδιακά εγκαθιστούν μια κλινική εικόνα, όμοια με εκείνη που εμφανίζουν οι ασθματικοί έφηβοι και ενήλικες. Συγκεκριμένα, είναι δυνατόν να παρουσιάζουν εξάρσεις με τις ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού (διαλείποντα συμπτώματα) αλλά και συνεχή συμπτώματα τα οποία μπορεί να επιμένουν για πολλές εβδομάδες ή και μήνες ακόμη (επιμένοντα συμπτώματα).

Σύμφωνα με τις θέσεις ομοφωνίας για την αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος των ΗΠΑ (NHLBI-National Heart Lung and Blood

Institute) τα συμπτώματα βρογχικού άσθματος διακρίνονται σε: διαλείποντα, ήπιας βαρύτητας επιμέμοντα, μέτριας βαρύτητας επιμέμοντα και σοβαρά επιμέμοντα¹:

- Ήπια διαλείποντα (παρόντα 2 ημέρες την εβδομάδα ή λιγότερο συχνά)
- Ήπια επιμέμοντα (συχνότερα από 2 ημέρες την εβδομάδα αλλά όχι κάθε μέρα)
- Μέτρια επιμέμοντα (καθημερινά και έως 1 νύχτα την εβδομάδα)
- Σοβαρά επιμέμοντα (καθημερινά και συχνότερα από 1 νύχτα την εβδομάδα).

Κατά την προσχολική ηλικία, 2 τουλάχιστον παροξυσμοί συμπτωμάτων σε 6 μήνες που για την αντιμετώπισή τους απαιτούνται συστηματικά κορτικοστεροειδή ή 4 παροξυσμοί σε 1 έτος με παράγοντες κινδύνου για βρογχικό άσθμα (κριτήρια της Tuscon) θεωρούνται ισοδύναμα με επιμέμοντα συμπτώματα, όσον αφορά στη χορήγηση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Επίσης, ισοδύναμα με επιμέμοντα συμπτώματα θεωρούνται κατά τη σχολική ηλικία 2 παροξυσμοί συμπτωμάτων σε 1 έτος τα οποία αντιμετωπίστηκαν με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών συστηματικά.

Γενικό σχήμα αντιμετώπισης ασθματικών συμπτωμάτων κατά τη σχολική και προσχολική ηλικία

Σύμφωνα με τις θέσεις ομοφωνίας του NHLBI, η προτεινόμενη θεραπευτική αγωγή αντιμετώπισης του βρογχικού άσθματος κλιμακώνεται ανάλογα με τη συχνότητα και το επίπεδο ελέγχου των συμπτωμάτων. Για άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων συστήνεται η χορήγηση β2 αγωνιστή, βραχείας διάρκειας δράσης.

Μια σειρά από επιλογές προτείνονται αναφορικά με τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και τη συχνότητα των συμπτωμάτων. Η χαμηλή δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (έως 200mcg φλουτικαζόνης/ημέρα) αποτελεί το πρώτο βήμα για την έναρξη αντιφλεγμονώδους αγωγής εφόσον τα συμπτώματα είναι ήπια επιμέμοντα (ή ισοδύναμα με επιμέμοντα) τόσο στα 4 πρώτα έτη της ζωής όσο και αργότερα⁷. Εναλλακτικά, μπορεί να επιλεγεί αναστολέας του υποδοχέα τύπου 1 των κυστεινυλικών λευκοτριενίων (μοντελουκάστη)⁸. Εφόσον τα συμπτώματα δεν ελέγχονται με τη χαμηλή δόση κορτικοστεροειδούς, το επόμενο (δεύτερο) βήμα σε όλα τα παιδιά και εφήβους είναι η αγωγή με μεσαία δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (200-400mcg

φλουτικαζόνης/ημέρα)⁹. Εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για τα παιδιά ηλικίας 5 ετών ή μεγαλύτερης θεωρείται η χαμηλή δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς μαζί με β2 αγωνιστή μακράς δράσης ή μοντελουκάστη^{10,11}.

Εάν ούτε και με τους προηγούμενους θεραπευτικούς χειρισμούς επιτευχθεί ο πλήρης έλεγχος των συμπτωμάτων τότε προτείνεται η χορήγηση συνδυασμού β2 αγωνιστή μακράς δράσης ή μοντελουκάστης και μεσαίας (τρίτο βήμα) ή υψηλής δόσης (τέταρτο βήμα) εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς¹². Ως πέμπτο βήμα για την επίτευξη πλήρους ελέγχου των συμπτωμάτων συζητείται η συμπλήρωση του θεραπευτικού σχήματος με κορτικοστεροειδή από το στόμα για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (μεγαλύτερο των 7-10 ημερών).

Πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση β2 αγωνιστών μακράς διάρκειας δράσης (σαλμετερόλη, φορμοτερόλη) σε παιδιά ηλικίας 4 ετών ή μικρότερης, συμπεριλαμβάνεται στις οδηγίες του NHLBI, παρότι η πρακτική αυτή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς².

Συνδυασμός εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς και β2 αγωνιστή μακράς δράσης στην αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος κατά τη σχολική ηλικία

Σύγκριση φαρμακολογικών ιδιοτήτων β2 αγωνιστών βραχείας και μακράς δράσης

Οι β2 αγωνιστές βραχείας δράσης σαλβουταμόλη και τερβουταλίνη χαρακτηρίζονται από διάρκεια βρογχοδιαστολής 4-6 ωρών. Μία τόσο σύντομη διάρκεια δράσης μπορεί να είναι ανεπαρκής για την ανακούφιση των ασθματικών συμπτωμάτων, ειδικά τις πρώτες πρωινές ώρες όταν ο ασθενής έχει ήδη συμπληρώσει 4 ώρες ύπνου. Για το λόγο αυτό, αναπτύχθηκαν οι β2 αγωνιστές μακράς δράσης, σαλμετερόλη και φορμοτερόλη, οι οποίοι προσφέρουν βρογχοδιαστολή για τουλάχιστον 12 ώρες^{13,14}. Η προτεινόμενη δοσολογία είναι εκείνη των 50 mcg δύο φορές την ημέρα για τη σαλμετερόλη και των 4,5 έως 18mcg δύο φορές την ημέρα για τη φορμοτερόλη. Οι δύο ουσίες διαφέρουν σημαντικά όσον αφορά το χρόνο έναρξης της βρογχοδιασταλτικής δράσης τους, ο οποίος είναι 3 λεπτά για τη φορμοτερόλη και 15 λεπτά για την σαλμετερόλη¹⁵. Όταν εξετάζεται η μέση FEV1 (βιαίως εκπνεόμενος όγκος κατά το πρώτο δευτερόλεπτο) στη διάρκεια 12 ωρών, τότε 50mcg σαλμετερόλης έχουν ισοδύναμο αποτέλεσμα με 9mcg φορμοτερόλης¹⁵. Τα 18mcg φορμοτερόλης

έχουν μεγαλύτερο βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα συγκριτικά με 50 mcg σαλμετερόλης¹⁵. Και οι δύο β2 αγωνιστές μακράς δράσης συνοδεύονται από ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν χορηγούνται στην προτεινόμενη δοσολογία και συνοδεύονται από εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Παρά τις εξαιρετικές βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες των β2 αγωνιστών μακράς δράσης σε κάποιες μελέτες έχει διαπιστωθεί αυξημένη συχνότητα σοβαρών εξάρσεων άσθματος κατά τη μακροχρόνια χορήγηση φορμοτερόλης 18mcg δύο φορές την ημέρα όπως και αυξημένος αριθμός θανάτων από άσθμα κατά την τακτική χρήση σαλμετερόλης^{16,17}. Η πιθανότερη ερμηνεία των ευρημάτων αυτών είναι ότι η ισχυρή βρογχοδιασταλτική δράση της φορμοτερόλης και σαλμετερόλης ενδεχομένως «καλύπτει» την προϊούσας βαρύτητας φλεγμονή των αεραγωγών, με αποτέλεσμα ανεπαρκή λήψη αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και εμφάνιση τελικά σοβαρής και πολλές φορές μη αντιμετωπίσιμης κρίσης άσθματος.

Πλεονεκτήματα της χρήσης συνδυασμών με βάση δεδομένα από μελέτες ενηλίκων

Ο συνδυασμός β2 αγωνιστή μακράς δράσης και εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς σε μία συσκευή, παρουσιάζει μια σειρά από πλεονεκτήματα:

- 1) Η χορήγηση είναι ευκολότερη σε σχέση με τη χρήση δύο ξεχωριστών συσκευών και εξασφαλίζει καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς¹⁸.
- 2) Διασφαλίζει την παράλληλη λήψη εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς μαζί με το βρογχοδιασταλτικό.

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση Cochrane (2009) εξέτασε την κλινική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού συγκριτικά με τη χορήγηση ίδιας δόσης κορτικοστεροειδούς σε ενήλικες με ήπιο-μέτριο επιμένον βρογχικό άσθμα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες¹⁹. Από τη μετα-ανάλυση προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- 1) Ο συνδυασμός δεν ελαττώνει τη συχνότητα σοβαρών παροξυσμών, για τους οποίους απαιτείται χορήγηση κορτικοστεροειδών συστηματικά ή νοσηλεία.
- 2) Ο συνδυασμός βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία και τα συμπτώματα, ενώ περιορίζει την ανάγκη για χρήση β2 αγωνιστών βραχείας δράσης.

Στην ίδια μετα-ανάλυση διερευνήθηκε σε ασθενείς με μη ελεγχόμενο άσθμα η κλινική πρακτική της προσθήκης β2 αγωνιστή μακράς δράσης στο ήδη

χορηγούμενο εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, έναντι της αύξησης της δόσης του κορτικοστεροειδούς για το ίδιο διάστημα. Διαπιστώθηκαν τα ακόλουθα:

- 1) Η αυξημένη δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς ήταν πιο αποτελεσματική από το συνδυασμό, όσον αφορά στην ελάττωση του αριθμού των σοβαρών παροξυσμών, για τους οποίους απαιτήθηκε χορήγηση κορτικοστεροειδών συστηματικά.
- 2) Δεν διαπιστώθηκε διαφορά ανάμεσα στα 2 θεραπευτικά σχήματα, ως προς τη συχνότητα νοσηλείων, εξαιτίας παροξυσμού συμπτωμάτων.
- 3) Ο συνδυασμός εξασφάλισε μεγαλύτερη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας.

Συνοπτικά, σε ενήλικες με ήπια-μέτρια επιμένοντα συμπτώματα βρογχικού άσθματος, η προσθήκη βρογχοδιασταλτικού μακράς δράσης δεν συμβάλλει στον έλεγχο των σοβαρών παροξυσμών, βοηθά, όμως, στον έλεγχο των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας.

Τέλος, επειδή η φορμοτερόλη εκτός από την παρατεταμένη διάρκεια δράσης εμφανίζει και ταχεία έναρξη βρογχοδιαστολής (3 λεπτά), έχει προταθεί η χρήση χαμηλής δόσης του συνδυασμού φορμοτερόλης-βουδεσονίδης ως σχήμα ελέγχου, με κατ'επίκληση λήψη επιπλέον δόσεων του συνδυασμού για ανακούφιση. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση Cochrane (2009) συγκρίθηκε η χορήγηση συνδυασμού σε μεταβαλλόμενη δοσολογία, με τη χορήγηση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς σε σταθερή δοσολογία²⁰. Δεν διαπιστώθηκε ελάττωση της συχνότητας των παροξυσμών που κατέληξαν σε νοσηλεία, αλλά μειώθηκε ο αριθμός των παροξυσμών για τους οποίους απαιτήθηκε θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή.

Πλεονεκτήματα της χρήσης συνδυασμών με βάση βιβλιογραφικά δεδομένα από μελέτες παιδιών

Όπως στους ενήλικες, έτσι και στα παιδιά, η χρήση του συνδυασμού εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς και β2 αγωνιστή μακράς δράσης σε μία συσκευή σε σχέση με την επιλογή δύο χωριστών συσκευών²¹:

- 1) Είναι ευκολότερη για το παιδί και την οικογένεια.
- 2) Εξασφαλίζει την ταυτόχρονη χορήγηση του βρογχοδιασταλτικού με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές. Ο συνδυασμός αυτός επιτρέπει την άμεση ανακούφιση του ασθενούς, εξαιτίας

του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος, αλλά και παράλληλο έλεγχο της φλεγμονής των αεραγωγών.

Τέσσερεις μελέτες συμπεριέλαβαν παιδιά ηλικίας 8-12 ετών με επιμένον άσθμα και σύγκριναν την αποτελεσματικότητα εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς χορηγούμενου για τουλάχιστον 4 εβδομάδες με εκείνη του συνδυασμού β2 αγωνιστή μακράς δράσης και ίδιας ή χαμηλότερης δόσης εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς²²⁻²⁵. Η αποτελεσματικότητα του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς δε μεταβλήθηκε από την προσθήκη β2 αγωνιστή μακράς δράσης (ημέρες χωρίς συμπτώματα, αναπνευστική λειτουργία)^{19,26}. Όπως προκύπτει από δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις Cochrane, η αύξηση της δόσης του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς φαίνεται ότι αποτελεί αποτελεσματικότερη θεραπευτική παρέμβαση συγκρινόμενη με την προσθήκη β2 αγωνιστή μακράς δράσης σε παιδιά με μη ελεγχόμενο επιμένον άσθμα^{19,26}.

Οι Bisgaard και συνεργάτες μελέτησαν τη μεταβαλλόμενη δοσολογία του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης στα παιδιά²⁷. Συνολικά, 341 παιδιά ηλικίας 4-11 ετών συμμετείχαν στο πρωτόκολλο, έχοντας άσθμα μέτριας βαρύτητας. Η μελέτη ήταν διπλά τυφλή και οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες θεραπείας:

- 1) Βουδεσονίδη/φορμοτερόλη 80/4,5mcg, μία δόση την ημέρα (φάρμακο ελέγχου-control medication) και τερβουταλίνη 0,4 mg, μέχρι 7 δόσεις την ημέρα (ανακουφιστικό φάρμακο-relief medication)
- 2) Βουδεσονίδη/φορμοτερόλη 80/4,5 mcg, μία δόση την ημέρα (φάρμακο ελέγχου) και βουδεσονίδη/φορμοτερόλη 80/4,5mcg, μέχρι 7 δόσεις την ημέρα (ανακουφιστικό φάρμακο)
- 3) Βουδεσονίδη 320mcg, μία δόση την ημέρα (φάρμακο ελέγχου) και τερβουταλίνη 0,4mg, μέχρι 7 δόσεις την ημέρα (ανακουφιστικό φάρμακο).

Η κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας ήταν το χρονικό διάστημα από την έναρξη της θεραπείας, μέχρι και την εμφάνιση της πρώτης έξαρσης βρογχικού άσθματος.

Η χρήση του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης ως φαρμάκου ελέγχου και ανακούφισης υπερέιχε της χρήσης τερβουταλίνης ως ανακουφιστικού φαρμάκου μαζί με βουδεσονίδη/φορμοτερόλη σε χαμηλή δόση ή με μεσαία δόση βουδεσονίδης ως φαρμάκου ελέγχου. Συγκεκριμένα:

- 1) Παρέτεινε σημαντικά το χρόνο μέχρι την πρώτη ασθματική έξαρση.

- 2) Η συχνότητα εξάρσεων στην ομάδα που έλαβε το συνδυασμό για έλεγχο και για ανακούφιση ήταν σημαντικά μικρότερη συγκρινόμενη με τις δύο άλλες ομάδες. Ειδικότερα, οι εξάρσεις που οδήγησαν σε νοσηλεία, επίσκεψη σε τμήμα επειγόντων, χρήση συστημάτων κορτικοστεροειδών ή επιπλέον χορήγηση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς ήταν λιγότερο συχνές στην ομάδα που χρησιμοποίησε το συνδυασμό για έλεγχο και ανακούφιση, συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν τερβουταλίνη ως ανακουφιστικό φάρμακο και συνδυασμό ή μεσαία δόση βουδεσονίδης για έλεγχο των συμπτωμάτων.

- 3) Η αναπνευστική λειτουργία μετρούμενη ως FEV1 ήταν παρόμοια στις τρεις θεραπευτικές ομάδες ενώ ως PEF (μέγιστη εκπνευστική ροή) ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν βουδεσονίδη/φορμοτερόλη ως ανακουφιστικό φάρμακο και ως φάρμακο ελέγχου των συμπτωμάτων.

Η μελέτη αυτή δείχνει ότι ο συνδυασμός φορμοτερόλης και βουδεσονίδης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε χαμηλή δοσολογία ως φάρμακο ελέγχου, με λήψη επιπλέον δόσεων κατά τις περιόδους έξαρσης των συμπτωμάτων σε παιδιά σχολικής ηλικίας με άσθμα μέτριας βαρύτητας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- 1) Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για τη χρήση των συνδυασμών β2 αγωνιστή μακράς δράσης και εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς κατά την προσχολική ηλικία.
- 2) Η χορήγηση χαμηλής δόσης εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς είναι η θεραπεία εκλογής για τον έλεγχο ασθματικών συμπτωμάτων ήπιας-μέτριας βαρύτητας, σε παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας. Εναλλακτική θεραπευτική επιλογή είναι η χορήγηση μοντελουκάστης.
- 3) Επί μη ελέγχου των συμπτωμάτων, συστήνεται η αύξηση της χαμηλής δόσης του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς σε μεσαία δόση. Εναλλακτικά, και για να αποφευχθεί η αύξηση της δόσης κορτικοστεροειδούς από χαμηλή σε μεσαία, προτείνεται η προσθήκη β2 αγωνιστή μακράς δράσης ή μοντελουκάστης. Παρά τις συστάσεις αυτές, πρόσφατες μετα-αναλύσεις Cochrane δείχνουν ότι επί μη ελέγχου των ασθματικών συμπτωμάτων, αποτελεσματικότερη θεραπευτική τακτική είναι η αύξηση της δόσης του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς.
- 4) Οι β2 αγωνιστές μακράς δράσης έχουν εξαιρε-

τική βρογχοδιασταλτική δράση: βελτιώνουν τα συμπτώματα και την αναπνευστική λειτουργία. Όμως, όταν απαιτείται επαρκέστερος έλεγχος της φλεγμονής των αεραγωγών, τη λύση προσφέρει η αύξηση της δόσης των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Σε καμία περίπτωση τα βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης δεν πρέπει να χορηγούνται χωρίς να συνοδεύονται από εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

- 5) Η χρήση χαμηλής δόσης βουδεσονίδης/φορμοτερόλης ως φάρμακο ελέγχου και η κατ' επίκληση χρήση επιπλέον δόσεων ως ανακουφιστικό μέτρο αποτελεί μια εναλλακτική θεραπευτική στρατηγική, που δε συμπεριλαμβάνεται στις οδηγίες του NHLBI, αλλά η οποία μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στα παιδιά σχολικής ηλικίας με συμπτώματα άσθματος μέτριας βαρύτητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *National Heart Lung and Blood Institute*. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007. Bethesda, MD, 2007.
2. *Global Initiative for Asthma*. Global strategy for asthma management and prevention: Global Strategy For Asthma Management and Prevention, 2006.
3. *British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. British Guideline on the Management of Asthma: British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2005.
4. *Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, 3rd, O'Fallon WM, Silverstein MD*. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:888-894.
5. *Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ*. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332:133-138.
6. *Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD*. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life: Follow-up through Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1253-1258.
7. *Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW*. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002738.
8. *Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM*. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340:197-206.
9. *Ng D, Salvia F, Hicks G*. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD002314.
10. *Shrewsbury S, Pyke S, Britton M*. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Bmj* 2000; 320:1368-1373.
11. *Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, Valencia A, Vereja H, Viejo JL, Villasanté C, Gonzalez-Esteban J, Picado C*. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58:204-210.
12. *Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A, Takizawa T, Konno K*. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1235-1240.
13. *Lotvall J, Svedmyr N*. Salmeterol: an inhaled beta 2-agonist with prolonged duration of action. *Lung* 1993; 171:249-264.
14. *Rabe KF, Jorres R, Nowak D, Behr N, Magnussen H*. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1436-1441.
15. *Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lotvall J*. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur Respir J* 1997; 10:2484-2489.
16. *Mann M, Chowdhury B, Sullivan E, Nicklas R, Anthracite R, Meyer RJ*. Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. *Chest* 2003; 124:70-74.
17. *Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J*. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *Bmj* 1993; 306:1034-1037.
18. *Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR*. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:245-251.
19. *Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM*. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent

- asthma in steroid-naive adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD005307.
20. *Cates CJ, Lasserson TJ.* Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD007313.
21. *Barnes PJ.* A single inhaler for asthma? Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:95-96.
22. *Sorkness CA, Lemanske RF, Jr., Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD, Strunk RC, Szeffler SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Bloomberg GR, Covar RA, Guilbert TW, Heldt G, Larsen G, Mellon MH, Morgan WJ, Moss MH, Spahn JD, Taussig LM.* Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. J Allergy Clin Immunol 2007; 119:64-72.
23. *Karaman O, Arli O, Uzun N, Islekel H, Babayigit A, Olmez D, Kose S, Tezcan D.* The effectiveness of asthma therapy alternatives and evaluating the effectivity of asthma therapy by interleukin-13 and interferon gamma levels in children. Allergy Asthma Proc 2007; 28:204-209.
24. *Miraglia del Giudice M, Piacentini GL, Capasso M, Capristo C, Maiello N, Boner AL, Capristo AF.* Formoterol, montelukast, and budesonide in asthmatic children: effect on lung function and exhaled nitric oxide. Respir Med 2007; 101:1809-1813.
25. *Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P.* Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2008; 121:383-389.
26. *Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM.* Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD007949.
27. *Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C.* Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. Chest 2006; 130:1733-1743.