

Strokovni prispevek/Professional article

ZDRAVLJENJE OTROK Z ASTMO Z ENIM ALI DVEMA DNEVNIMA ODMERKOMA INHALACIJSKEGA KORTIKOSTEROIDA: OCENA UČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA IN VPLIVA NA RAST OTROK

ONCE-DAILY OR TWICE-DAILY DELIVERY OF INHALED CORTICOSTEROIDS: ASSESSMENT OF THE EFFICACY AND OF INFLUENCE OF THE LONG TERM TREATMENT ON GROWTH IN ASTHMATIC CHILDREN

Lilijana Besednjak-Kocijančič

Zdravstveni dom Nova Gorica, Rejčeva 4, 5000 Nova Gorica

Prispelo 2005-10-05, sprejeto 2006-01-26; ZDRAV VESTN 2006; 75: 163-7

Ključne besede *inhalacijski glukokortikoidi; dnevni odmerki; rast; otrok*

Izvleček

- Izhodišča** *Inhalacijski glukokortikoidi (IGK) so kljub vplivu na rast varni za zdravljenje astme pri otroku. Za preventivno zdravljenje običajno priporočamo dva odmerka IGK dnevno, kar ob dolgotrajnem zdravljenju lahko vpliva na sodelovanje staršev zlasti tistih otrok, pri katerih bolezen miruje. S prospektivno raziskavo smo želeli ovrednotiti učinkovitost zdravljenja vzorca slovenskih otrok z astmo, mlajših od 5 let, z dvema ali pa z enim dnevni odmerkom flutikazon propionata (FP) in vpliv slednjega na rast.*
- Metode** *V raziskavo so bili vključeni otroci z blago persistentno astmo. Njihovi starši so vsak dan beležili simptome astme, porabo olajševalca in največji pretok zraka v izdihu (PEF). V skupini A so bili otroci, ki so dvakrat dnevno vdihovali po 100 µg FP, v skupini B pa otroci, ki so vdihovali 200 µg FP enkrat dnevno. Spremljali smo rast 26 otrok istega spola in starosti iz vsake skupine ter 26 zdravih otrok (skupine: A_r, B_r, C). Za potrditev razlik med skupinami sta bila uporabljena χ^2 test in t-parni test (P.C.; SPSS 11.0).*
- Rezultati** *Zdravljenje z enim odmerkom FP je bilo enako učinkovito kot zdravljenje z enakim odmerkom zdravila, razdeljenem na dva odmerka. Med skupinama A in B ni bilo statistično značilnih razlik v PEF, simptomih astme in porabi olajševalca ($p > 0,05$). Povprečna telesna višina otrok, zdravljenih z enim odmerkom FP, je bila nižja za 0,22 cm od telesne višine otrok, zdravljenih z dvema odmerkoma, in za 0,98 cm od telesne višine zdravih otrok ($t = 1,56, p = 0,132; DF: 24$).*
- Zaključki** *Zdravljenje z enim dnevni odmerkom FP je varno in enako učinkovito kot z dvema. Zastoj rasti je ob tem zanemarljivo večji.*

Key words *inhaled glucocorticoids; daily delivery; growth; child*

Abstract

- Background** *Inhaled corticosteroids are recommended drugs for asthma treatment. Their growth suppressive potential is well-known. Twice-daily delivery is usually used in children, but poor compliance of such long-term treatment may represent a problem which can be resolved with once-daily regimen. The aim of this prospective study was to assess the efficacy and the influence on growth of long term once-daily administration of inhaled fluticasone propionate (FP) in asthmatic Slovene children under 5 years.*
- Methods** *Children with mild persistent asthma took part in parallel group trial. Their parents recorded asthma symptoms, β_2 -agonist usage, and PEF using a form for asthma control on a daily basis for a period of one year. According twice or once-daily treatment they were divided in two groups: group A – children receiving FP 100 μ g twice-daily and group B – children receiving FP 200 μ g once-daily at bedtime. Mean height of 26 children of the same sex and age from each group and of 26 healthy children (groups A, B, C) was observed. Chi-square analysis with Yates' correction and t-tests were employed for between – group analyses (SPSS software 11.0).*
- Results** *FP given once-daily was as effective and tolerated as the same total dose given twice-daily. PEF, asthma symptoms and bronchodilator use of children from group B were not significantly different from those from group A ($p > 0.05$). The mean height increase of children receiving FP once-daily was smaller for 0.22 cm than of children receiving FP twice-daily and for 0.98 cm than of healthy children ($t = 1.56$, $p = 0.132$; $DF: 24$).*
- Conclusions** *Once-daily administration of inhaled FP in asthmatic children is safe and as effective as twice-daily administration. The suppressive potential is greater when it is given once-daily.*

Uvod

Astma je obstruktivna pljučna bolezen, za katero je značilno vnetje s spremenljivo zaporo in povečano odzivnostjo dihalne poti (1). Vnetje je stalno in je povezano s strukturno spremembo dihalne poti, ki nastane, kadar bolezen ne zdravimo. Astma poteka z akutnimi poslabšanji s kašljem, piskanjem, tiščanjem v prsnem košu, težkim dihanjem in dušenjem. Nastopijo ob stiku s sprožilnim dejavnikom (2). Za poslabšanje je značilno zmanjšanje pretoka med forsiranim izdihom (PEF), ki ga pri otrocih, običajno starejših od 4 let, lahko merimo. Izmerjene vrednosti primerjamo z otrokovim osebnim rekordom. Poslabšanja pri mlajših otrocih spremljamo s pomočjo meritev frekvence otrokovega dihanja v spanju, ki je odlično merilo za oceno obstrukcije, in s perkutanim merjenjem zasičenosti hemoglobina s kisikom (SaO_2). Starši morajo vedeti, kako hitro diha njihov otrok, kadar je zdrav (3).

Astmo zdravimo s protivnetnimi zdravili: inhalacijskimi glukokortikoidi (IGK), zaviralci levkotrienov in kromolini. IGK so še vedno izbirno zdravilo za zdravljenje astmatičnega vnetja (4). Običajno le pri večjih odmerkih zavirajo rast. Ob rednem preventivnem zdravljenju obvladujejo simptome astme in normalizirajo pljučno funkcijo. Ocenjuje se, da se več kot 20% otrok z astmo redno preventivno zdravi (5, 6). Zaradi dveh dnevni odmerkov in načina uporabe IGK pri otroku starši pogosto zdravljenje opustijo ali pa ga nere-

dno izvajajo, kar pa je prav gotovo vzrok za pogostejša poslabšanja astme. Sodelovanje otrok in staršev pri zdravljenju astme bi se izboljšalo s poenostavitvijo zdravljenja, saj je zavzetost za zdravljenje večja, kadar je potreben le en odmerek zdravila dnevno (7). Poznano je tudi, da je enkratni dnevni odmerek IGK pri zdravljenju blage persistentne in zmerne astme bolj učinkovit kot dnevni odmerek zaviralca levkotrienov, saj je ob takem zdravljenju z IGK manjša poraba olajševalca, manj je nočnih poslabšanj in večji je porast jutranjega pretoka (8). Vprašljivo je, ali je tak način zdravljenja z IGK primeren za vsakega otroka ne glede na starost in stopnjo astme in ali se s takim načinom zdravljenja ohrani učinkovitost preventivnega zdravljenja astme. Namen predstavljene raziskave je bil ovrednotiti učinkovitost zdravljenja skupine slovenskih otrok z astmo, mlajših od 5 let, z dvema ali pa z enim dnevni odmerkom flutikazon propionata (FP) in vpliv slednjega na rast.

Preiskovanci in metode

V prospektivno raziskavo je bilo s pisno privolitvijo staršev vključenih 80 otrok, rojenih s porodno težo vsaj 3000 g in brez prirojenih anomalij dihal. Vsi so bili dojeni več kot 4 mesece. Ob vključitvi v raziskavo so bili mlajši od 5 let in so se zdravili zaradi blage persistentne astme. Prvi del raziskave je trajal 6 mesecev in je vključeval dve skupini otrok. V skupini A so bili

otroci (41 otrok; povprečna starost 3 leta \pm 9 mesecev), ki so dvakrat dnevno vdihovali 100 μ g FP, v skupini B pa otroci (39 otrok; povprečna starost 3 leta in \pm 5 mesecev), ki so enkrat dnevno vdihovali 200 μ g FP. Starši otrok so vsak dan prostovoljno spremljali in zapisovali v za raziskavo prirejen dnevnik za vodenje astme: simptome astme, potrebo po olajševalcu in jutranji PEF ali pa število vdihov v minuti pri mlajših otrocih, ki merjenja pretoka še niso obvladali (Sl. 1). V drugem 12-mesečnem delu raziskave smo iz vsake skupine izbrali 26 otrok istega spola in starosti, ki so se prvič zdravili z IGK – skupina A₁ in skupina B₁. Skupino C pa smo sestavili tako, da smo otrokoma iz skupine A₁ in B₁ izbrali par: to je zdravega otroka istega spola, rojenega največ 14 dni pred ali za otrokom iz skupin A₁ in B₁. V vsaki skupini je bilo 18 dečkov in 8 deklic. Vsake tri mesece od prvega dne raziskave dalje smo v dispanzerju preverjali telesno višino. Meritve je opravljal vedno isti preiskovalec in na isti merilni napravi. Vsi trije otroci iste starosti so meritve vedno opravili istega dne.

Spremljanje zdravljenja s futikazonom (Flixotide):

Začetnici imena in priimka: _____ Datum rojstva: _____ Spol: _____

Štev. odmerkov: _____

Mesec _____ 2003.

Dan	Težko dihanje	Piskanje	Kašelj	Prehlad	Olajševalec (Ventolin)	Telesna dejavnost	Nočne težave	Jutranji PEF/štev. vdihov	Opombe
1									
2									
3									
↓									
30									
31									

Sl. 1. Obrazec za spremljanje astme med raziskavo.

Figure 1. The form for asthma control during the study.

Razlike med skupinami smo potrdili s pomočjo χ^2 testa z Yatesovim popravkom in parnega t-testa. Za statistično značilno je bila določena vrednost $p < 0,05$. Podatki so bili obdelani v programski aplikaciji SPSS 11.0.

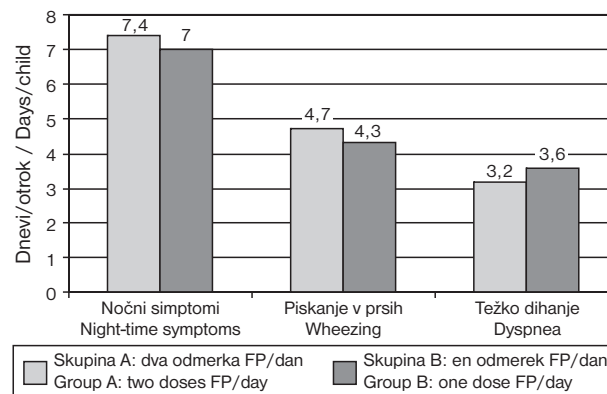
Rezultati in razpravljanje

Za raziskavo smo se odločili zaradi že znanega slabega sodelovanja staršev in otrok pri dolgotrajnem zdravljenju kroničnih bolezni. Celotno ob optimalnem vodenju astme redno uživa protivnetna zdravila le 77% otrok (9). Najpogostejši vzroki za prekinitve zdravljenja so slabo poznavanje narave bolezni, strah pred stranskimi učinki zdravila, način uporabe zdravila, adolescenca, mnenje, da je bolezen pozdravljena in drugi. Predlogi za izboljšanje sodelovanja so številni. Eden izmed njih priporoča tudi poenostavitev zdravljenja s pomočjo znižanja števila dnevni odmer-

kov IGK iz dveh na en odmerek dnevno (7, 10). Ob tem pa se pojavi vprašanje, ali je tako zdravljenje enako učinkovito pri malih otrocih, kot je pri šolarjih in odraslih (9, 11). V večino dosedanjih raziskav o preventivnem zdravljenju astme z enim odmerkom IGK so bili vključeni otroci, mlajši od petih let, ki so se zdravili z budezonidom. Le v nekaj raziskav o zdravljenju z enim odmerkom FP so bili vključeni otroci, stari 12 do 16 let (12–14).

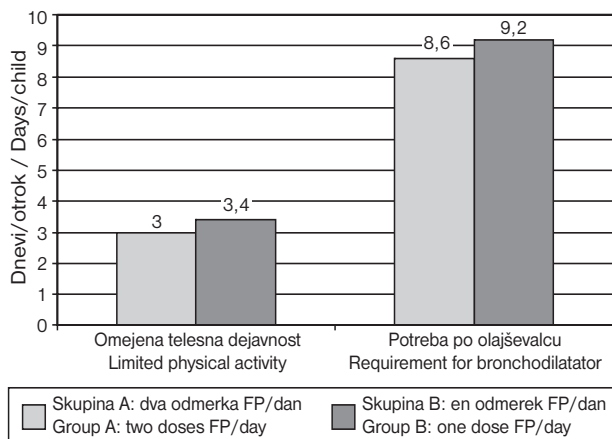
V prospektivno raziskavo je bilo vključenih 96 otrok iz severne Primorske. Pri 11 preiskovancih je bila raziskava predčasno prekinjena. Starši 7 otrok so prekinili spremljanje bolezni, pri 4 pa so prekinili zdravljenje. Pri 3 preiskovancih je bila raziskava prekinjena, ker se je diagnoza astme spremenila in zdravljenje ni bilo potrebno. Pri dveh otrocih je bila spremenjena vrsta protivnetnega zdravila. Spremljanje preiskovancev je potekalo kot običajno vodenje otroka z astmo v dispanzerju za otroke.

V prvem delu smo želeli ovrednotiti učinkovitost protivnetnega zdravljenja z dvema ali z enim dnevnim odmerkom FP. Za FP smo se odločili zato, ker so bili v dosedanje raziskave vključeni le odrasli in večji otroci. Otrokom z urejeno astmo, ki so zdravilo prejeli enkrat dnevno, je tako zdravljenje svetoval alergolog. V podobnih raziskavah so otroci prejeli dnevni odmerek različno: zjutraj ali pa zvečer. Naši preiskovanci so ga prejeli zvečer ob 17. uri. V prvem delu raziskave so sodelovali vsi otroci. V obeh skupinah so prevladovali dečki (skupina A 60,9%, skupina B 74,3% dečkov). V času raziskave je bilo v skupini A 22 (53,6%), v skupini B pa 19 (48,7%) otrok povsem brez težav. Akutnih poslabšanj astme je bilo v skupini B 1,12, v A pa 1,07 na otroka. Starši so zabeležili, da je vsak otrok kašljal bodisi ob okužbi dihal ali pa ob poslabšanju astme povprečno 10,8 dneva v A in 12,2 dneva v skupini B. Pogostejši so bili v skupini A nočni simptomi ($p = 0,41$), in piskanje v prsih ($p = 0,36$) (Sl. 2). V skupini B pa je bilo pogostejše težko dihanje ($p = 0,275$) (Sl. 2), omejena telesna dejavnost ($p = 0,33$) in poraba olajševalca ($p = 0,285$) (Sl. 3). Statistično nepomembne razlike med skupinama dokazujejo, da sta oba načina zaščitnega zdravljenja astme s FP enako učinkovita.



Sl. 2. Prikaz pojavljanja nočnih simptomov astme, piskanja v prsih in težkega dihanja.

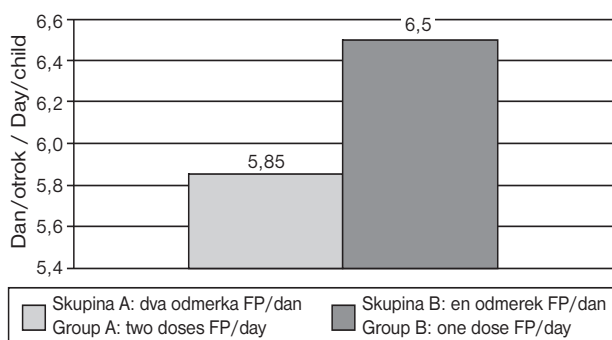
Figure 2. Night-time asthma symptoms, wheezing and dyspnea occurrence.



Sl. 3. Prikaz zmanjšane telesne dejavnosti in potrebe po olajševalcu pri preiskovancu.

Figure 3. Registered days with limited physical activity and requirement for rescue bronchodilator in each child.

PEF je spremljalo 36 (87,8%) otrok iz skupine A in 32 (82,1%) otrok iz skupine B. Variabilnost jutranjega PEF, večja od 20% otrokovega osebne rekorda, je bila pogostejša v skupini B, vendar je razlika med skupinama neznačilna ($p = 0,21$) (Sl. 4). Tudi rezultati dosedanjih raziskav, ki so bile opravljene pri šolarjih in odraslih, so pokazali, da je en dnevni odmerek IGK (budezonida) varen in učinkovit. Med astmatiki, ki so se zaščitno zdravili z enim, in tistimi, ki so se zdravili z dvema odmerkoma IGK dnevno, ni bilo razlike v porabi bronhodilatatorja, številu poslabšanj in testih pljučne funkcije (15, 16).

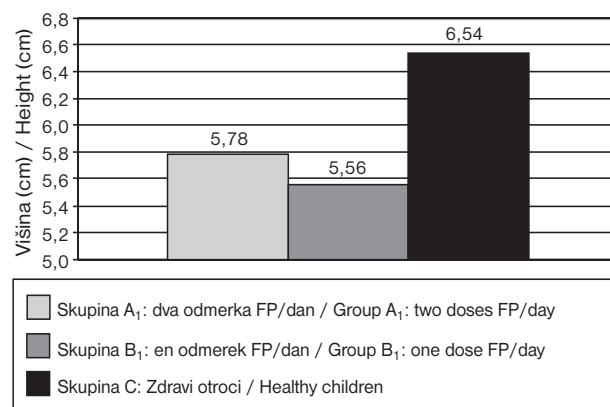


Sl. 4. Prikaz spremljanja jutranjega PEF (l/min) (Padeč PEF večji od 20% otrokovega osebne rekorda).

Figure 4. Morning PEF (l/min) variability greater than 20% of personal best.

V drugem delu raziskave, ki je trajala 12 mesecev in je vključevala tri skupine po 26 otrok istega spola in starosti (povprečna starost 3 leta in 3 mesece), ki so se prvič zdravili z IGK, smo spremljali vpliv obeh načinov zaščitnega zdravljenja na rast. Znan je namreč neugoden vpliv IGK na rast (17). Zato moramo pri vseh otrocih, ki dobivajo IGK, spremljati rastno krivuljo. Hipotezo, da se z zmanjševanjem števila dnevnih od-

merkov IGK zmanjša vpliv na rast, so potrdile dose-danje raziskave zdravljenja otrok z enim jutranjim odmerkom budezonida (18, 19). Naša raziskava pa je pokazala nasprotno, in sicer, da je zastoj rasti večji pri otrocih, ki se zaščitno zdravijo z enim, tj. večernim odmerkom FP. Višina otrok iz skupine A₁, ki so prejeli dva odmerka FP, se je zvečala povprečno za $5,78 \pm 0,95$ cm; višina otrok iz skupine B₁, ki so prejeli en odmerek FP, se je zvečala povprečno za $5,56 \pm 0,97$ cm; medtem ko se je višina zdravih otrok (skupina C) zvečala povprečno za $6,54 \pm 0,7$ cm. Povprečno zvišanje telesne višine je bilo v skupini B₁ za 0,22 cm manjše kot v skupini A₁ in za 0,98 cm manjše kot v skupini C. Razlika med skupinami pa ni statistično pomembna ($t = 1,56$, $p = 0,132$, DF: 24) (Sl. 5). Vpliv zdravljenja z enim odmerkom FP na rast je zanemarljiv, upoštevajoč dejstvo, da je neugoden vpliv IGK na rast največji v prvem letu zdravljenja in da le redko nastopi pri običajnih odmerkih (20, 21). Kdaj je učinek zdravljenja optimalen, ob jutranjem ali ob večernem vdihovanju, pa še ni dorečeno. Še vedno velja priporočilo, da naj otrok vdihuje zdravilo zvečer, ko ima družina več časa na razpolago kot zjutraj (22).



Sl. 5. Prikaz povprečnega porasta telesne višine med raziskavo.

Figure 5. The mean height increase during 12-month parallel-group trial.

Zaključki

Zaščitno zdravljenje otrok z blago persistentno astmo, mlajših od petih let, z enim odmerkom IGK (200 μg FP) dnevno je varno in enako učinkovito kot z dvema. Zaostajanje rasti je zanemarljivo večje, kadar otroka zdravimo z enim dnevnim odmerkom. Zato je pri dobro nadzorovani astmi smiseln prehod z dveh na en odmerek IGK dnevno, kajti tako lahko izboljšamo zavzetost otroka in staršev za dolgotrajno zdravljenje.

Zahvale

Avtorica se zahvaljuje Sonji Valič, dr. med., za statistično analizo, Marjetki Žefran-Drole, dr. med., za sodelovanje pri izvedbi raziskave in Alenki Bratina, dipl. med. sestri, za izvajanje meritev.

Literatura

1. Maček V. Diagnoza in diferencialna diagnoza astme. Astma pri otroku. Ljubljana: Klinični center, Pediatrična klinika, Služba za pulmologijo; 2003. p. 39–45.
2. Šuškovič S. Etiopatogeneza, klinična slika in diagnoza astme. Astma. Golnik: Klinika za pljučne bolezni in alergologijo; 2000. p. 21–32.
3. Borinc-Beden A, Kopriva S, Maček V. Zdravljenje akutnega poslabšanja astme. Astma pri otroku. Ljubljana: Klinični center, Pediatrična klinika, Služba za pulmologijo; 2003. p. 129–38.
4. Černelč M. Preventivna zdravila za zdravljenje astme pri otroku. Astma pri otroku. Ljubljana: Klinični center, Pediatrična klinika, Služba za pulmologijo; 2003. p. 95–101.
5. Von Mutius E. The burden of childhood asthma. Arch Dis Child 2000; 82: 2–5.
6. Warner JO, Naspitz C. Third international pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. Pediatr Pulm 1998; 25: 1–17.
7. Campbell LM. Once daily inhaled corticosteroids in mild to moderate asthma: Improving acceptance of treatment. Drugs 1999; 58: 25–33.
8. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. BMJ 2003. Dosegljivo na: <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7390/621>
9. Jonasson G, Carlsen KH, Sodal A, Jonasson C, Mowinckel P. Patient compliance in a clinical trial with inhaled budesonide in children with mild asthma. Eur Respir J 1999; 14: 150–4.
10. Sherman J, Hutson A, Baumstein S, Hendeles L. Telephoning the patient's pharmacy to assess adherence with asthma medications by measuring refill rate for prescriptions. J Pediatr 2000; 136: 532–6.
11. ZuWallack R, Adelglass J, Clifford DP, Duke SP, Wire PD, Faris M, Harding SM. Long-term efficacy and safety of fluticasone propionate powder administered once or twice daily via inhaler to patients with moderate asthma. Chest 2000; 118: 303–12.
12. Hodges I, Netherway T. Once-daily inhaled fluticasone propionate is as effective as twice-daily in children with stable mild to moderate asthma. Thorax 1998; 53 Suppl 4: A55.
13. Nathan RA, Li JTC, Finn A, Jones R, Payne JE, Wolford JP, Harding SM. A dose-ranging study of fluticasone propionate administered once daily via multidose powder inhaler to patients with moderate asthma. Chest 2000; 118: 296–302.
14. Wolfe J, Rooklin A, Grady J, Munk ZM, Stevens A, Prillaman B, Duke S, Harding S. Comparison of once and twice daily dosing of fluticasone propionate 200 micrograms per day administered by diskus device in patients with asthma treated with or without inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 1153–61.
15. Hasegawa T, Tomii K, Kikumoto N, Sakamoto H, Maekawa T, Katayama S, et al. Effect of fluticasone propionate at half dose of beclomethasone dipropionate divided twice daily and once daily in asthmatics inhaling beclomethasone 800 micrograms daily or more. Arerugi-Japanese Journal of Allergology 2001; 50: 379–84.
16. Moller C, Stromberg L, Oldaeus G, Arwestrom E, Kjellman M. Efficacy of once daily administration by turbuhaler in children with stable asthma. Pediatr Pulmonol 1999; 28: 337–43.
17. Wolthers OD, Heuck C. Assessment of the relation between short and intermediate term growth in children with asthma treated with inhaled glucocorticoids. Allergy 2004; 59: 1193–7.
18. Brand PLP. Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they? Eur Respir J 2001; 17: 287–94
19. Heuck C, Wolters OD, Kollerup G, Hansen M, Teisner B. Adverse effects of inhaled budesonide (800 µg) on growth and collagen turnover in children with asthma: a double-blind comparison of once-daily versus twice-daily administration. J Pediatr 1998; 133: 608–12.
20. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide and nedocromil in children with asthma. N Engl J Med 2000; 343: 1054–63.
21. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med 2000; 343: 1064–9.
22. Dubus JC, Anhoj J. A review of once-daily delivery of anti-asthmatic drugs in children. Pediatr Allergy Immunol 2003; 14: 4–9.