

Σύγκριση της επίδρασης της Μοντελουκάστης και των Εισπνεομένων Στεροειδών στο Εκπνεόμενο Μονοξείδιο του Αζώτου (eNO) και την αναπνευστική λειτουργία σε ασθματικά παιδιά

Ε. Χατζηαγόρου¹, Β. Αβραμίδου¹, Φ. Κυρβασίλης¹, Α. Μαυρουδή¹, Μ. Εμποριάδου², Ι. Τσανάκας¹

¹ Γ' Παιδιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης,

² Β' Παιδιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Effect of Montelukast versus Inhaled Steroids on Exhaled Nitric Oxide (eNO) and Lung Function in asthmatic children

Hatziagorou E¹, Avramidou V¹, Kirvassilis F¹, Mavroudi A¹, Emboriadou M², Tsanakas J¹

¹ 3rd Paediatric Department, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokration Hospital of Thessaloniki

² 2nd Paediatric Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital, Thessaloniki

Περίληψη: Εισαγωγή: Το εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (eNO) αποτελεί μη επεμβατικό και ευαίσθητο δείκτη φλεγμονής των αεραγωγών. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της επίδρασης της μοντελουκάστης στο eNO και η σύγκρισή της με την αντίστοιχη δράση των εισπνεόμενων στεροειδών, σε ασθματικά παιδιά. **Υλικό – Μέθοδοι:** Μελετήθηκαν 26 παιδιά (μέση ηλικία \pm SD: 14 \pm 2 έτη) με μέτριο επίμονο άσθμα, που δεν λάμβαναν αντιφλεγμονώδη προφυλακτική αγωγή. Αρχικά, οι ασθενείς έλαβαν μοντελουκάστη για 15 μέρες, έπειτα διέκοψαν την αγωγή για 15 μέρες και τέλος, έλαβαν εισπνεόμενα στεροειδή για 15 μέρες. Η εκτίμηση έγινε με τη μέτρηση του eNO και της αναπνευστικής λειτουργίας με σπιρομέτρηση στην αρχή και στο τέλος της κάθε θεραπευτικής παρέμβασης. **Αποτελέσματα:** Η μέση τιμή του eNO ελαττώθηκε σημαντικά τόσο μετά τη χορήγηση της μοντελουκάστης ($p=0.004$), όσο και μετά τη χορήγηση των εισπνεόμενων στεροειδών ($p=0.003$). Τα εισπνεόμενα στεροειδή ελάττωσαν το eNO σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τη μοντελουκάστη ($p=0.01$). **Συμπεράσματα:** Ο προσδιορισμός του eNO αποτελεί μια απλή μέθοδο ελέγχου της φλεγμονής των αεραγωγών και ανταπόκρισης στη θεραπεία σε παιδιά με βρογχικό άσθμα. Οι τιμές του eNO ελαττώνονται σημαντικά με τη χορήγηση μοντελουκάστης. Τα εισπνεόμενα στεροειδή αποκαθιστούν τις τιμές του eNO στα φυσιολογικά επίπεδα σε παιδιά με μέτριο επίμονο άσθμα.

Abstract: Background: Exhaled nitric oxide (eNO) is a non-invasive marker of airway inflammation. The aim of the study was to assess the effect of montelukast on eNO and to compare it with the effect of inhaled steroids among asthmatic children. **Methods:** We studied 26 children (mean age \pm SD: 14 \pm 2 years) with moderate persistent asthma who had not received prophylactic anti-inflammatory treatment before. Initially, the patients received montelukast for 15 days, then discontinued the treatment for 15 days and finally they took inhaled steroids for 15 days. The effect of treatment intervention was assessed by measurement of eNO and lung function with spirometry at the beginning and end of each therapeutic intervention. **Results:** The mean eNO value was decreased significantly by both montelukast ($p = 0.004$) and inhaled steroids ($p = 0.003$). However, inhaled steroids reduced eNO values more significantly than montelukast ($p=0.01$). **Conclusions:** Exhaled Nitric Oxide is a simple method of monitoring airway inflammation and response to treatment among children with asthma. Exhaled NO values were significantly reduced by montelukast, while inhaled steroids reduced eNO values within normal among children with moderate persistent asthma.

Λέξεις-Κλειδιά: εκπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου, μοντελουκάστη, εισπνεόμενα στεροειδή, βρογχικό άσθμα, παιδιά

Key-words: exhaled nitric oxide, montelukast, inhaled steroids, asthma, children

Εισαγωγή

Το άσθμα αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη διαταραχή των αεραγωγών, η οποία προκαλεί βρογχική υπεραντιδραστικότητα σε άτομα με γενετική προδιάθεση¹. Κατά καιρούς προτάθηκαν διάφοροι δείκτες για τον προσδιορισμό της ασθματικής φλεγμονής. Ένας από τους δείκτες αυτούς είναι το εκπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου (eNO)², εύκολα εφαρμόσιμο, με ικανοποιητική επαναληψιμότητα και μεγάλη ευαισθησία.

Το μονοξειδίο του αζώτου σχηματίζεται από το N-γουανιδικό τερματικό άκρο του αμινοξέος L-αργινίνη, με τη δράση του ενζύμου συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS)³. Στο αναπνευστικό σύστημα σε φλεγμονώδεις παθήσεις όπως το άσθμα, η αύξηση του εκπνεομένου NO αντανακλά αυξημένη παραγωγή της επαγωγίσιμης μορφής της συνθετάσης του NO (iNOS) ως απάντηση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα, όπως οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες⁴.

Πολλές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν αποδείξει ότι ο προσδιορισμός του eNO αποτελεί μια εναλλακτική μέθοδο ελέγχου και παρακολούθησης της φλεγμονής των αεραγωγών σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα⁵. Ορισμένες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην ελάττωση των τιμών του eNO με τη χορήγηση εισπνεομένων στεροειδών⁶, ενώ άλλες έχουν δείξει ότι η μεταβολή στην τιμή του eNO μετά από αλλαγή στη δόση των εισπνεομένων στεροειδών προηγείται της βελτίωσης ή επιδείνωσης των ασθματικών συμπτωμάτων και της αναπνευστικής λειτουργίας⁵. Τα κυστεϊνικά λευκοτριένια παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του άσθματος⁷. Λίγες μελέτες από τη διεθνή βιβλιογραφία έχουν εκτιμήσει την επίδραση της χορήγησης ανταγωνιστών των υποδοχέων των λευκοτριενίων όπως η μοντελουκάστη στις τιμές του eNO σε ασθματικά παιδιά⁸.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση της επίδρασης της μοντελουκάστης και των εισπνεομένων στεροειδών στις τιμές του eNO, καθώς και στην αναπνευστική λειτουργία, σε ασθματικά παιδιά.

Υλικό

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη επιλέχθηκαν από δείγμα ασθματικών παιδιών που προσήλθαν για πρώτη φορά στο ειδικό Παιδοπνευμονολογικό ιατρείο της Γ' Παιδιατρικής Κλινικής, ΑΠΘ. Μελετήθηκαν 26 ατοπικά ασθματικά παιδιά (με υψηλές τιμές ολικής IgE, ή θετικές δερματικές δοκιμασίες νυγμού). Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει εισπνεόμενα στεροειδή, ώστε να αποκλειστεί η επίδρασή τους στις τιμές του eNO. Τα κριτήρια επιλογής των παιδιών ήταν: 1) Διάγνωση μέτριου - επίμονου άσθματος από παιδοπνευμονολόγο, σύμφωνα με τα κριτήρια GINA⁹. 2) Απουσία κλινικών συμπτωμάτων που να σχετίζονται με εξάρσεις άσθματος κατά το τελευταίο τρίμηνο ή αναπνευστικές λοιμώξεις το τελευταίο δεκαπενθήμερο, ή κατά τη διάρκεια της μελέτης, επειδή θα επηρέαζαν τις τιμές του eNO και 3) Ο ασθενής να μπορεί να συνεργαστεί ικανοποιητικά στη σπιρομέτρηση και την εκπνοή στη συσκευή μέτρησης του eNO. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο διάστημα μεταξύ Οκτωβρίου- Φεβρουαρίου. Η ατοπία εκτιμήθηκε με δερματικές δοκιμασίες νυγμού σε κοινά αλλεργιογόνα και μέτρηση της ολικής IgE.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 26 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αρχικά μοντελουκάστη (σε δόση 10mg) για διάστημα δύο εβδομάδων, στη συνέχεια έμειναν χωρίς προληπτική φαρμακευτική αγωγή για 15 ημέρες και έπειτα έλαβαν μόνο εισπνεόμενα στεροειδή για ακόμη δύο εβδομάδες σε δόση ισοδύναμη με βουδεσονίδη 400mcg. Πριν και μετά τη χορήγηση μοντελουκάστης, και πριν και μετά τη χορήγηση εισπνεομένων στεροειδών πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις eNO με παράλληλο έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας με σπιρομέτρηση. Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης οι ασθενείς που είχαν συμπτώματα μπορούσαν να παίρνουν σαλβουταμόλη 200mcg inh, κατ' επίκληση. Στη μελέτη έλαβαν μέρος αρχικά 30 ατοπικά, ασθματικά παιδιά. Από αυτά, τα 4 παρουσίασαν ασθματικό παροξυσμό κατά τη διάρκεια της μελέτης και αποκλείστηκαν από την ανάλυση των δεδομένων, ώστε να μην επηρεαστούν οι μετρούμενες παράμετροι.



Εικ 1. Μέτρηση του εκπνεόμενου Μονοξειδίου του Αζώτου (eNO) με τον αναλυτή NIOX. Η παράλληλη κίνηση του αερόστατου στην οθόνη, είναι ενδεικτική της διατήρησης σταθερής ροής που απαιτείται, καθ' όλη τη διάρκεια της εκπνοής.

Μέθοδοι

1. Μέτρηση eNO

Το eNO μετρήθηκε με τον αναλυτή NIOX® (Nitric Oxide Monitoring System: Aerocrine Sweden) με τη μέθοδο της χημειοφωταύγιας, σε άμεση μονήρη εκπνοή (single on-line method). (Εικ. 1). Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο Αναπνευστικό Εργαστήριο της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής, ΑΠΘ. Οι μετρήσεις έγιναν με βάση τις διεθνείς οδηγίες της Ευρωπαϊκής και Αμερικανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας¹⁰. Η μέτρηση του eNO πρέπει να προηγείται άλλων αναπνευστικών μετρήσεων, όπως σπιρομέτρησης, ώστε να μη μεταβληθεί η πραγματική συγκέντρωση στους αεραγωγούς με την εισπνοή αέρα κατά την προσπάθεια.

Η αναπνευστική προσπάθεια που απαιτείται για τη μέτρηση γίνεται αρχικά με εισπνοή αέρα μέχρι την ολική ζωτική χωρητικότητα (Total Lung Capacity: TLC), μέσω ενός σωλήνα που είναι συνδεδεμένος με τη συσκευή. Στη συνέχεια, ο εξεταζόμενος εκπνέει αργά με σταθερή ροή (50ml/sec), επί 10 δευτερόλεπτα. Κατά τη διάρκεια της ήρεμης εκπνοής γίνεται αυτόματος προσδιορισμός της τιμής του eNO με μετρήσεις που αντιστοιχούν στα τελευταία 3 δευτερόλεπτα της εκπνοής.

Η τελική τιμή του eNO προκύπτει από το μέσο όρο τουλάχιστον τριών μετρήσεων, οι οποίες δεν πρέπει να έχουν απόκλιση μεγαλύτερη του 10% μεταξύ τους. Οι αριθμητικές ενδείξεις αντιπροσωπεύουν τον αριθμό των σωματιδίων του NO που περιέχονται σε ένα δισεκατομμύριο σωματίδια στο δείγμα του εκπνεόμενου αέρα (ppb). Ο συνολικός χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωση μιας πλήρους δοκιμασίας ανέρχεται σε 15-20 λεπτά.

2. Σπιρομέτρηση

Όλα τα παιδιά της μελέτης υποβλήθηκαν σε έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας. Οι μετρήσεις έγιναν με ηλεκτρονικό σπιρόμετρο όγκου, ξηρού τύπου (Vitalograph 2120, Vitalograph Ltd, Ennis, Ireland). Οι προδιαγραφές λειτουργίας του οργάνου ήταν σύμφωνες με τις Διεθνείς Συστάσεις^{11,12}. Η ακρίβεια του οργάνου ελεγχόταν καθημερινά, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Πραγματοποιήθηκαν τρεις προσπάθειες μέγιστης εκπνοής και η καλύτερη από αυτές εκφράστηκε ως εκατοστιαίο ποσοστό της προβλεπόμενης τιμής. Κατά τη σπιρομέτρηση καταγράφηκαν η μέγιστη ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity: FVC), ο μέγιστος εκπνεόμενος όγκος αέρα σε ένα δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume 1sec: FEV₁) και η μέγιστη εκπνευστική ροή μεταξύ 25-75% μέγιστης ζωτικής χωρητικότητας (Forced Expiratory Flow 25-75: FEF₂₅₋₇₅).^{13,14} Ως τιμές αναφοράς για τις σπιρομετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν οι Ευρωπαϊκές τιμές αναφοράς στα παιδιά, ανάλογα με το ύψος, την ηλικία και το φύλο.

Η εξέταση που απαιτεί την πλήρη συνεργασία του εξεταζόμενου περιλαμβάνει δύο φάσεις: 1. Τη φάση της εισπνοής (το παιδί καταβάλλει τη μέγιστη προσπάθεια στην εισπνοή, ώστε ο όγκος που θα έχει εισπνευστεί στο τέλος της να αντιστοιχεί με την ολική ζωτική χωρητικότητα των πνευμόνων (TLC). 2. Τη φάση της βίαιης εκπνοής, όπου καταβάλλεται η μέγιστη προσπάθεια, ώστε να επιτευχθεί η εκπνοή του αέρα με τη μεγαλύτερη δυνατή ταχύτητα, μέχρι να μηδενιστεί εντελώς η εκπνοή αέρα. Έτσι, επιτυγχάνεται εκπνοή μέχρι το επίπεδο του υπολειπόμενου όγκου αέρα (RV).

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS v.19 for Windows (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Οι τιμές των παραμέτρων της μελέτης που αφορούν στα χαρακτηριστικά των ασθενών εκφράστηκαν ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (SD). Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των δύο θεραπευτικών παρεμβάσεων (μοντελουκάστη και εισπνεόμενα στεροειδή), ως προς τη μεταβολή του eNO και FEV₂, έγινε με το δίπλευρο paired T-test. Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των δύο θεραπευτικών παρεμβάσεων έγινε με την ανάλυση της διασποράς (ANOVA). Το επίπεδο αξι-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης. (Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD (95% confidence interval. CI).

	Επίσκεψη 1	Επίσκεψη 2	Τιμή p	Επίσκεψη 3	Επίσκεψη 4	Τιμή p
Αριθμός ασθενών N	26	26		26	26	
eNO (ppb)	71.4 ±47.9	42.3 ±27.9	0.004	73.5 ±59.2	31.3 ±10.6	0.003
FVC (%)	101.6 ±17.3	102.3 ±14.3	0.73	100.7 ±8.9	104.6 ±10.5	0.14
FEV ₁ (%)	91.9 ±11.5	88.5 ±18.1	0.41	94.5 ±19.1	94.4 ±15.3	0.72
FEF (%)	82.1 ±35.3	77.8 ±35.4	0.17	77.7 ±31.5	90.6 ±36.6	0.049

οπιστίας στη στατιστική ανάλυση ορίστηκε με τιμές $p < 0.05$.

Αποτελέσματα

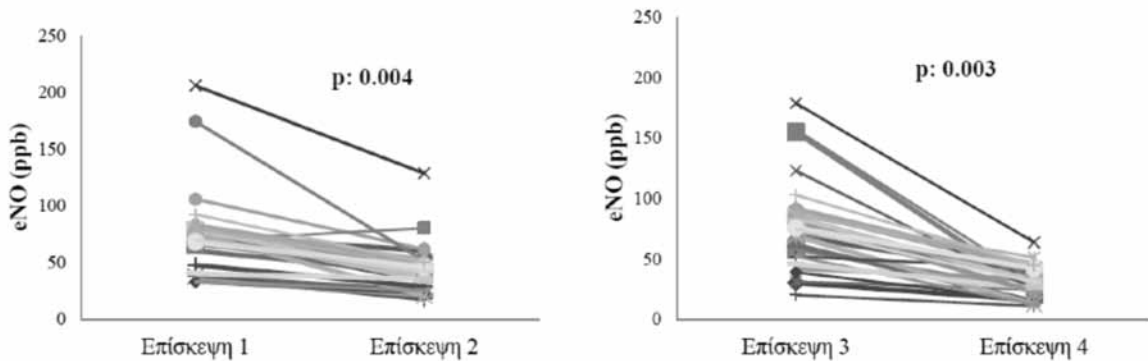
Μελετήθηκαν προδρομικά 26 ασθματικά παιδιά (ηλικίας 14 ± 2 ετών) (12 θήλεα). Όλα τα παιδιά είχαν φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία (FVC:101.6%, FEV₁: 91.9%, FEF₂₅₋₇₅: 82.1%) και αυξημένες τιμές eNO (71.4ppb) πριν την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής. Ο σπιρομετρικός έλεγχος και οι τιμές του eNO κατά την έναρξη των δύο θεραπευτικών σχημάτων δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά. (Πίνακας 1).

Τόσο η μοντελουκάστη, όσο και τα εισπνεόμενα στεροειδή μείωσαν σημαντικά τις

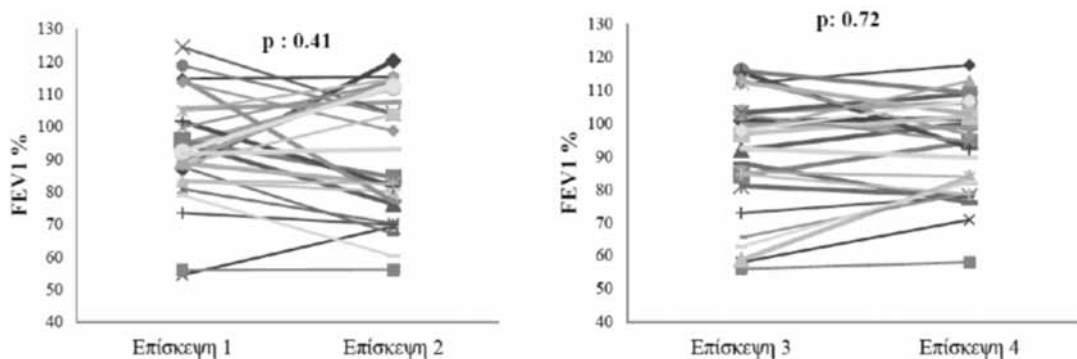
τιμές του eNO. (Εικόνα 2). Η μέση τιμή του eNO ελαττώθηκε κατά 29.24 ± 33.5 ppb με την προσθήκη της μοντελουκάστης ($p = 0.004$), και κατά 45.05 ± 43.6 ppb με την προσθήκη των εισπνεόμενων στεροειδών ($p = 0.003$). Τα εισπνεόμενα στεροειδή ελάττωσαν το eNO σε μεγαλύτερο βαθμό από τη μοντελουκάστη ($p = 0.01$). (Εικόνα 4). Η τιμή του FEV₁ δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με κανένα από τα δύο θεραπευτικά σχήματα. (Εικόνα 3).

Συζήτηση

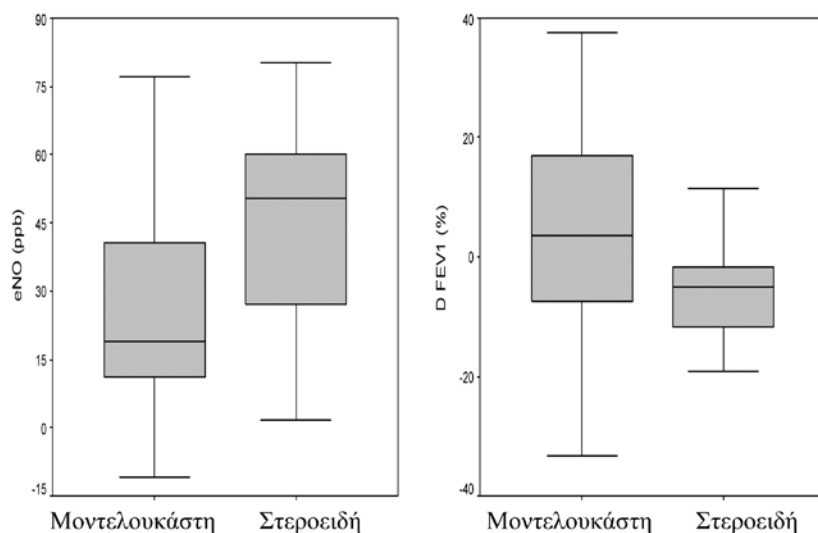
Η εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών έχει μεγάλη σημασία για την παρακολούθηση και θεραπευτική αντιμετώπιση πολλών χρόνιων πνευμονοπαθειών. Η άμεση ανίχνευση της



Εικ 2. Τιμές του eNO πριν και μετά την προσθήκη μοντελουκάστης ($p = 0.004$) ή εισπνεομένων στεροειδών ($p = 0.003$).



Εικ 3. Τιμές του FEV1 πριν και μετά την προσθήκη μοντελουκάστης ($p = 0.41$) ή εισπνεομένων στεροειδών ($p = 0.72$).



Εικ 4. Μεταβολή της μέσης τιμής του eNO και του FEV₁, με την προσθήκη μοντελουκάστης, ή στεροειδών.

φλεγμονής στην κλινική πράξη είναι δύσκολη και απαιτεί γενικά επεμβατικές μεθόδους, πολυδάπανες και χρονοβόρες. Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών στράφηκε προς την έρευνα απλούστερων μεθόδων, οι οποίες θα μπορούν να εκτιμήσουν τη φλεγμονή. Μια από αυτές είναι ο προσδιορισμός του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (eNO), το οποίο θεωρείται ευαίσθητος δείκτης φλεγμονής των αεραγωγών^{2,15,16}.

Θα μπορούσε, συνεπώς, να θεωρηθεί ότι εκτιμώντας τη φλεγμονή των αεραγωγών με έναν αντικειμενικό τρόπο, εξασφαλίζεται η δυνατότητα επιλογής του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος για κάθε ασθενή. Επιπλέον, μπορεί να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητά του στον περιορισμό της φλεγμονώδους διεργασίας. Εντούτοις, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η φλεγμονή των αεραγωγών δεν συμβαδίζει απόλυτα ούτε με την αναπνευστική λειτουργία, ούτε και με τα συμπτώματα^{17,18}. Έτσι συχνά, προκύπτει το ερώτημα, σχετικά με το ποιο είναι το καλύτερο κριτήριο για την επιλογή, τη χρήση, την αυξομείωση της δόσης και τη διάρκεια θεραπείας των ασθματικών παιδιών. Μέχρι σήμερα έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα κριτήρια, όπως ο έλεγχος των ασθματικών συμπτωμάτων, η βέλτιστη αναπνευστική λειτουργία, η ελαχιστοποίηση της φλεγμονής των αεραγωγών και η ελάττωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας.

Μελέτες έδειξαν ότι το eNO είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στην αγωγή με στεροειδή^{19,20}, που αποτελούν την περισσότερο αποτελεσματική

θεραπεία για την αντιμετώπιση της φλεγμονής των αεραγωγών στο άσθμα^{21,22}. Η χρήση τους έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας²³, τον έλεγχο των ασθματικών συμπτωμάτων, την ελάττωση των φλεγμονωδών κυττάρων στις βρογχικές βιοψίες και στα προκλητά πτύελα²⁴⁻²⁶.

Τα εισπνεόμενα στεροειδή αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της προφυλακτικής αγωγής στο βρογχικό άσθμα, επιτυγχάνοντας συν τοις άλλοις και έλεγχο της φλεγμονής των αεραγωγών¹¹. Έχει βρεθεί μείωση στο NO μέσα σε 6 ώρες μετά μια μόνο δόση στεροειδών χορηγούμενων με νεφελοποιητή, και 2-3 ημέρες μετά από εισπνεόμενα στεροειδή, φθάνοντας στο μέγιστο αποτέλεσμα μετά από 2 έως 4 εβδομάδες θεραπείας²⁷. Μελέτες επιβεβαίωσαν ότι τα εισπνεόμενα στεροειδή ελαττώνουν το eNO σε ασθματικά παιδιά, με το αποτέλεσμα να είναι δόσοεξαρτώμενο καθώς και ότι η ανταπόκριση στα εισπνεόμενα στεροειδή μπορεί να προβλεφθεί από τις τιμές του eNO^{28,29}. Η δράση των εισπνεόμενων στεροειδών εξηγείται με το γεγονός ότι τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν τη δράση της επαγωγίμης μορφής της συνθάσης του NO στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και στα μακροφάγα³⁰. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε σημαντική μείωση των τιμών του eNO με τη χορήγηση εισπνεομένων στεροειδών (p: 0.003).

Τα κυστεϊνικά λευκοτριένια παράγονται και απελευθερώνονται από φλεγμονώδη κύτταρα των αεραγωγών ασθματικών ασθενών και αποτελούν σημαντικούς μεσολαβητές. Οι Whelan και συν

έδειξαν ότι η μοντελουκάστη δεν επηρεάζει τις τιμές του eNO ασθματικών ατόμων³¹. Στη μελέτη μας που αφορούσε 26 παιδιά με μέτριο - επίμονο άσθμα, η μοντελουκάστη ελάττωσε στατιστικά σημαντικά το eNO, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στην αναπνευστική λειτουργία (FEV₁). Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα άλλων ερευνητών, που παρατήρησαν ελάττωση των επιπέδων του eNO μετά από χορήγηση μοντελουκάστης σε ασθματικά παιδιά³²⁻³⁹.

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενίων έχουν σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση, όχι όμως τόσο ισχυρή, όσο τα εισπνεόμενα στεροειδή⁹. Αυτό επιβεβαιώθηκε και στην παρούσα μελέτη, όπου βρέθηκε ότι τα εισπνεόμενα στεροειδή ελάττωσαν πολύ περισσότερο τις τιμές του eNO συγκριτικά με τη μοντελουκάστη, πλησιάζοντας κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα. Έτσι, οι ανταγωνιστές των λευκοτριενίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με μέτριο - επίμονο άσθμα, ως αντιφλεγμονώδης αντιασθματική αγωγή, πριν την έναρξη χορήγησης εισπνεομένων στεροειδών για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, με ταυτόχρονο προσδιορισμό του eNO κατά τη χορήγησή τους. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στη θεραπεία, μπορούν να χορηγηθούν εισπνεόμενα στεροειδή.

Ο προσδιορισμός του eNO, αποτελεί μια εναλλακτική μέθοδο ελέγχου και παρακολούθησης της φλεγμονής των αεραγωγών σε παιδιά με βρογχικό άσθμα. Είναι πολύ χρήσιμος για επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης προφυλακτικής αγωγής και την επιλογή των χορηγούμενων φαρμάκων. Πλεονεκτήματα του προσδιορισμού του eNO θεωρούνται, η πρακτικότητα (μη-επεμβατική μέθοδος, άμεση λήψη αποτελέσματος), η μεγάλη ευαισθησία των μετρήσεων και η άμεση ανταπόκριση στην αντιασθματική αγωγή. Μειονεκτήματα είναι το υψηλό του κόστος. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να αποδείξουν την υπεροχή της σε σχέση με τις χρησιμοποιούμενες μέχρι σήμερα μεθόδους στην καθημερινή κλινική πράξη.

Συμπεράσματα

Ο προσδιορισμός του eNO αποτελεί μια απλή, εύκολη και μη επεμβατική μέθοδο ελέγχου της φλεγμονής των αεραγωγών και ανταπόκρισης στη θεραπεία σε παιδιά με βρογχικό άσθμα. Οι τιμές του eNO ελαττώνονται σημαντικά με τη χορήγηση

μοντελουκάστης. Ωστόσο, μόνο τα εισπνεόμενα στεροειδή αποκαθιστούν τις τιμές του eNO στα φυσιολογικά επίπεδα σε παιδιά με μέτριο - επίμονο άσθμα.

Βιβλιογραφία:

1. *Horvath I.* Airway inflammation: exhaled NO measurement in clinical practice. *Breathe* 2005; 1: 229-35.
2. *Rosias P, Dompeling E, Dentener M, Pennings H, Hendriks H, et al.* Childhood Asthma: exhaled markers of airway inflammation, asthma control score, and lung function tests. *Pediatric Pulmonology* 2004, 38: 107-14.
3. *Dattilo J, Makhoul R.* The role of nitric oxide in vascular biology and pathophysiology. *Ann Vasc Surg* 1997, 11: 307-314.
4. *Saleh D, Ernst P, Lim S, Barnes PJ, Gaiad A.* Increased formation of the potent oxidant peroxyxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoid. *FASEB J* 1998, 12: 929-37.
5. *Kharitonov SA, Barnes PJ.* Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1693-1722.
6. *Baraldi E, Azzolin MN, Zanconato S, Dario C, Zacchello F.* Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 1997; 131: 381-385.
7. *Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM.* Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340: 197-206.
8. *Ghiro L, Zanconato S, Rampon O, et al.* Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Eur Respir J* 2002, 20: 630-634.
9. *Global initiative for asthma.* Global strategy for asthma management and prevention, 2010. In: Pocket guide for asthma management and prevention in children. 2010, p: 1-30. <http://www.ginasthma.org>.
10. *ERS/ATS Statement.* Measurement of exhaled nitric oxide in children. *Eur Resp J* 2002, 20:223-237. 2002.
11. *American Thoracic Society Statement.* Standardization of spirometry. 1994 update. *Am Respir Crit Care Med* 1995, 152: 1107-36.
12. *European Respiratory Society.* Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party on Standardization of lung Function Test. *Eur Resp J* 1993, 6: S5-40.
13. *Τσανάκας ΙΝ.* Σπυρομετρικός προσδιορισμός των δυναμικών πνευμονικών όγκων κατά τη διάρκεια της βίαιης εκπνοής σε φυσιολογικά παιδιά ηλικίας 6-16 χρονών. (Διδακτ. Διατρ.). Αλεξανδρούπολη 1984.
14. *Quanjer PH, Borsboom GJ, Brunekreff B, Zach M, Forche G, Cotes JE, Sanchis J, Paoletti P.* Spirometric reference values for white European children and adolescents: Polgar revised. *Pediatr Pulmonol* 1995, 19: 135-42.

15. Barnes PJ. Transcription factors and inflammatory disease. *Hosp Pract (Minneapolis)* 1996, 31:93-100
16. MacMicking J, Xie Q, et al. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol* 1997, 15: 323- 350.
17. Haley KJ, Drazen JM. Inflammation and airway function in asthma. What you see is not necessarily what you get. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157:1-3.
18. Foresi A, Bertorelli G, Pesci A, Chetta A, Olivieri D. Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage and in bronchial biopsy in asthma during remission. *Chest* 1990, 98: 528-35.
19. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993, 6: 1368-70.
20. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153: 454-7.
21. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 102: 531-38.
22. Ανθρακόπουλος ΜΒ, Κυρβασίλης Φ, Τσανάκας Ι. Αντιφλεγμονώδης αγωγή υποτροπιάζοντος συριγμού στα πέντε πρώτα χρόνια της ζωής. *Παιδιατρική* 2006, 69: 425-31.
23. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145: 669-74.
24. van Rensen EL, Straathof KC, Veselic-Charvat MA, Zwinderman AH, Bel EH, Sterk PJ. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999, 54: 403-8.
25. van Grunsven PM, van Schayck CP, Molema J, Akkermans RP, van Weel C. Effect of inhaled corticosteroids on bronchial responsiveness in patients with "corticosteroid naive" mild asthma: a meta-analysis. *Thorax* 1999, 54: 316-22.
26. Sont JK, Han J, van Krieken JM et al. Relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsy specimens and clinical severity of asthma in patients treated with inhaled steroids. *Thorax* 1996, 51: 496-502.
27. Carra S, Gagliardi L, Sanconato S, et al. Budesonide but not nedocromil sodium reduces exhaled nitric oxide levels in asthmatic children. *Respir Med* 2001, 95: 734-9.
28. Jones SL, Herbison P, Cowan JO, et al. Exhaled NO and assessment of anti-inflammatory effects of inhaled steroid: dose-response relationship. *Eur Respir J* 2002, 20: 601-8.
29. Smith A, Cowan J, Brassett K, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Herbison P, Taylor DR. Exhaled nitric oxide. A predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172: 453-9.
30. Di Rosa M, Radomski M, et al. Glucocorticosteroids inhibit the induction of nitric oxide synthase in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1990, 172: 1246.
31. Whelan GJ, Blake K, Kisson N, et al. Effect of montelukast on time-course of exhaled nitric oxide in asthma: influence of LTC4 synthase A (- 444) C polymorphism. *Pediatr Pulmonol* 2003, 36: 413-20.
32. Bratton DL, Lanz MJ, Miyazawa N, White CW, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide before and after montelukast sodium therapy in school-aged children with chronic asthma: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol* 1999, 28: 402-7.
33. Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160:1227-31.
34. Sandrini A, Ferreira IM, Gutierrez C, Jardim JR, Zamel N, Chapman KR. Effect of montelukast on exhaled nitric oxide and non-volatile markers of inflammation in mild asthma. *Chest* 2003, 124: 1334-40.
35. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999, 353:57-62.
36. Lofdahl C, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomized, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999, 319:87-90.
37. Kanniss F, Richter K, Bohme S, et al. Montelukast versus fluticasone: effects on lung function, airway responsiveness and inflammation in moderate asthma. *Eur Respir J* 2002, 20: 853-858.
38. Straub DA, Minocchieri S, Moeller A, et al. The Effect of Montelukast on Exhaled Nitric Oxide and Lung Function in Asthmatic Children 2 to 5 Years Old. *Chest* 2005, 127:509-514
39. Montuschi P, Mondino C, Koch P, Giovanni , et al. Effects of Montelukast Treatment and Withdrawal on Fractional Exhaled Nitric Oxide and Lung Function in Children With Asthma. *Chest* 2007, 132; 1876-1881.

Αλληλογραφία

Ελπίδα Χατζηαγόρου
 Πλουτάρχου 6
 552 36, Θεσσαλονίκη
 e-mail: elrcon@otenet.gr

Corresponding author

Elpis Hatziagorou
 6 Ploutarchou Str.
 552 36, Thessaloniki, Greece
 e-mail: elrcon@otenet.gr
