

Wpływ wziewnie podawanego kromoglikanu dwusodowego na przebieg i objawy ostrej infekcji dróg oddechowych u dzieci

The effects of inhaled disodium cromoglicate on the symptoms of acute respiratory infection in children

MAREK L. KOWALSKI ^{1/}, TOMASZ GWARDYS ^{2/}, JAROSŁAW WŁAZŁOWSKI ^{3/}, IWONA LIGENZA ^{3/}, ANNA STAŃCZYK ^{3/}

^{1/} Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej AM w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź

^{2/} Ośrodek Diagnostyki i Leczenia Astmy i Alergii CSK w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź

^{3/} Klinika Propedeutyki Pediatrii, Instytut Pediatrii w Łodzi, ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź

Kromoglikan dwusodowy (DSCG) stosowany wziewnie wykazuje działanie przeciwzapalne, co wykorzystywane jest w leczeniu astmy oskrzelowej. Wcześniejsze badania wykazały, że DSCG redukuje także objawy kaszlowe w przebiegu przeziębienia, chorób nowotworowych oraz wyzwolone inhibitorami konwertazy angiotensynogenu. Celem badania była ocena wziewnie stosowanego DSCG na nasilenie kaszlu i inne objawy infekcji u dzieci z ostrą infekcją dróg oddechowych.

Badaniem, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z placebo objęto 74 dzieci w wieku od 5 do 15 lat z objawami ostrej infekcji. Grupa pierwsza (DSCG) otrzymywała kromoglikan sodowy w dawce 4×2 wdychy/dobę, a grupa druga (P) placebo. Równocześnie wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie rutynowe. W drugim tygodniu obserwacji stwierdzono wyraźną różnicę w nasileniu objawów infekcji pomiędzy grupą leczoną DSCG i placebo. Nasilenie kaszlu oceniane na podstawie indywidualnych kart obserwacji było istotnie niższe w grupie leczonej DSCG ($p < 0.05$). Również oceniane przez lekarza nasilenie suchego kaszlu było niższe w grupie DSCG.

Badania wykazały, że DSCG stosowany wziewnie w czasie objawów ostrej infekcji dróg oddechowych u dzieci łagodzi objawy kaszlowe i przyspiesza ustępowanie innych objawów.

Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(3), 159-163

Słowa kluczowe: kromoglikan dwusodowy, ostre infekcje, leczenie, dzieci, kaszel

Inhalation therapy with disodium cromoglicate (DSCG) exerts anti-inflammatory effects that support its application in bronchial asthma. Previous studies demonstrated that DSCG reduced cough accompanying common cold, malignancies and that related with the angiotensin converting enzyme inhibitors. This study was aimed to evaluate effects of inhaled DSCG on cough and other symptoms of acute respiratory infection in children.

The double blind, placebo-controlled study included 74 children, aged 5 to 15, demonstrating symptoms of acute airway infection. Disodium cromoglicate was applied 4 times a day along with appropriate routine therapy. There were apparent differences in the intensity of infection symptoms during the second week of infection. Based on data from patient diaries, cough was remarkably attenuated in children treated with DSCG ($p < 0.05$) as compared with placebo group. Further, cough intensity in the DSCG group was attenuated also according to physician evaluations.

The study indicates that inhaled DSCG attenuates cough symptoms and accelerates recovery from other symptoms of acute respiratory infection in children.

Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(3), 159-163

Key words: disodium cromoglicate, DSCG treatment of respiratory infections, children, cough

Zakażenia układu oddechowego stanowią istotny problem w pediatrii. Są one bowiem najczęstszą przyczyną porad ambulatoryjnych udzielanych pacjentom w wieku rozwojowym, a także najczęstszym powodem hospitalizacji dzieci w młodszych grupach wiekowych (od 0 do 5 lat). Etiologia tych infekcji jest zazwyczaj wirusowa, a uszkodzenia nabłonka, do których w ich wyniku dochodzi, stanowią istotny czynnik sprzyjający dalszym zakażeniom bakteryjnym.

Jednym z objawów klinicznych obserwowanych w przebiegu infekcji układu oddechowego jest kaszel. Powstaje on w wyniku podrażnienia trzech typów receptorów kaszlowych (RAR, typu C i SAR). Ich aktywację wywołują zarówno czynniki drażniące, jak również zmiana osmolarności środowiska oraz liczne mediatory zapalne. Drogę aferentną stanowią włókna C nerwu błędnego zaś eferentną, oprócz nerwu błędnego, nerw przeponowy i nerwy rdzeniowe unerwiające mięśnie oddechowe.

Większość stosowanych w medycynie leków przeciwkaszlowych działa albo hamując aktywność ośrodka kaszlu w rdzeniu przedłużonym (kodeina, dekstrometorfan), albo blokując zakończenia czuciowe nerwu błędnego (benzonat) [2,3].

Kromoglikan dwusodowy, oprócz efektu przeciwzapalnego prowadzącego do zmniejszenia nadreaktywności oskrzeli i wpływu na poprawę klirensu rzęskowego, wywiera także działanie hamujące na aferentne włókna nerwu błędnego biorące udział w odruchu kaszlowym. Wcześniejsze badania wykazały, że DSCG redukuje objawy kaszlowe w przebiegu przeziębienia, chorób nowotworowych oraz wywołone inhibitorami konwertazy [4,5,6].

Celem badań była ocena wpływu stosowanego wziewnie kromoglikanu dwusodowego na przebieg ostrej infekcji dróg oddechowych u dzieci oraz manifestację towarzyszących jej objawów, ze szczególnym uwzględnieniem kaszlu.

PACJENCI I METODY

Pacjenci

Badaniami objęto 74 dzieci w wieku od 5 do 15 lat (średni wiek 9,23) z objawami ostrej infekcji górnych dróg oddechowych, trwającymi nie dłużej niż 24 godziny. U wszystkich pacjentów na podstawie wywiadu, badania klinicznego oraz testów skórnych (wykonanych wcześniej lub po zakończeniu badania) wykluczono schorzenia o podłożu atopowym. Objawy infekcji u dzieci leczone były ambulatoryjnie zgodnie z przyjętymi zasadami, z wykluczeniem stosowania leków przeciwhistaminowych, przeciwkaszlowych, rozszerzających oskrzela, preparatów teofiliny oraz leków podawanych wziewnie.

Plan badania

Całość badania, dzięki zakodowaniu preparatów DSCG i *placebo* w identycznych dozownikach, prowadzona była metodą podwójnie ślepej próby.

Badaną populację podzielono losowo na dwie grupy. Grupę pierwszą (DSCG) stanowiło 37 dzieci (21 chłopców i 16 dziewczynek) w wieku 9,2 lat, które leczone były kromoglikanem dwusodowym (Cropoz, GSK), w dawce 4×2 wdęchy. W grupie drugiej (P) było również 37 dzieci (19 chłopców i 18 dziewczynek) ze średnią wieku 9,2, które otrzymywały *placebo* w takich samych dawkach (tab. I).

Ocena wyników leczenia

Obserwacja kliniczna trwała dwa tygodnie, w tym czasie dzieci były badane trzykrotnie (w dniach 1, 7 i 14). W czasie badania lekarskiego nasilenie objawów klinicznych takich jak obrzęk i bolesność węzłów chłonnych, obrzęk i przekrwienie śluzówek nosa, wyciek z nosa, prze-

Tabela I. Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu

Grupa	Liczba badanych	Płeć badanych		Wiek
		Dziewczynki	Chłopcy	
Placebo	37	18	19	9,24
DSCG	37	16	21	9,22

krwienie śluzówek gardła, obecność wybroczyn na nich, powiększenie i przekrwienie migdałków oraz obecność zmian osłuchowych nad płucami oceniano w skali punktowej od 0 do 3. Natomiast stopień nasilenia kaszlu punktowano w skali 0-4.

Przez cały czas trwania badania rodzice prowadzili karty samoobserwacji odnotowując nasilenie objawów klinicznych: kaszel w dzień i w nocy, duszność, katar, trudności w oddychaniu przez nos, ból gardła w skali od 0 do 4, dla każdego objawu. Ponadto codziennie mierzyli i notowali ciepłotę ciała dziecka.

Analiza statystyczna

Do obliczeń statystycznych wykorzystano nieparametryczny test Manna Whitneya, testy Friedmana, test t-Studenta oraz test par rang Willcoxon.

WYNIKI

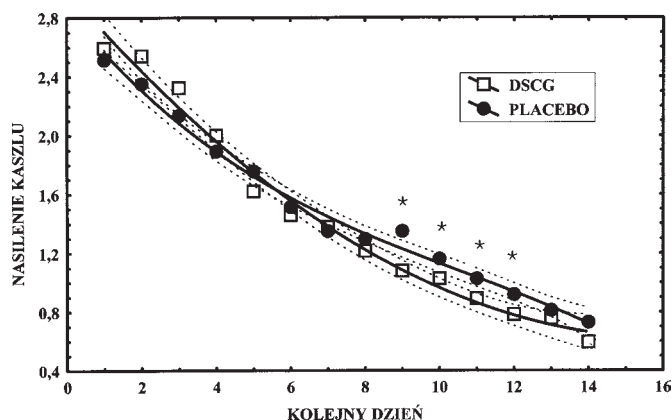
U wszystkich dzieci rozpoznano ostrą infekcję górnych dróg oddechowych. Obecność kaszlu sugerowała również objęcie procesem chorobowym dolnych dróg oddechowych. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono jednak obecności zmian osłuchowych nad płucami.

Wśród zalecanych w standardowym postępowaniu leków stosowano leki p-zapalne i p-gorączkowe (paracetamol, naproksen), sulfonamidy, groprinosin oraz preparaty wapnia i witaminy C. U 20 dzieci ze względu na podejrzenie etiologii bakteryjnej zastosowano antybiotyki, głównie z grupy makrolidów.

Nasilenie kaszlu przy wstępnym badaniu było podobne w obydwu grupach (ryc. 1 i ryc. 2). Nie obserwowano również istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie innych objawów klinicznych, za wyjątkiem wyższego wskaźnika punktowego dla przekrwienia gardła w grupie otrzymującej DSCG (DSCG=2,5 ± 0,65; P= 2,32 ± 0,75; p= 0,048) oraz większego obrzęku i bolesności węzłów chłonnych w tej grupie (DSCG =1,62 ± 0,03; P= 1,25 ± 0,93; p=0,03).

Pierwszy tydzień

Po 7 dniach leczenia stwierdzono w badaniu lekarskim wyraźną redukcję nasilenia kaszlu i innych objawów klinicznych w obydwu grupach (tab. II, tab. III). Grupy nie różniły się pomiędzy sobą pod względem nasilenia



* wartości wskaźników istotnie statystycznie różne w obu grupach ($p < 0,05$)

Ryc. 1. Średnie wartości dziennych wskaźników punktowej oceny natężenia kaszlu u dzieci leczonych kromoglikanem sodu i placebo w ciągu 14 dni badania

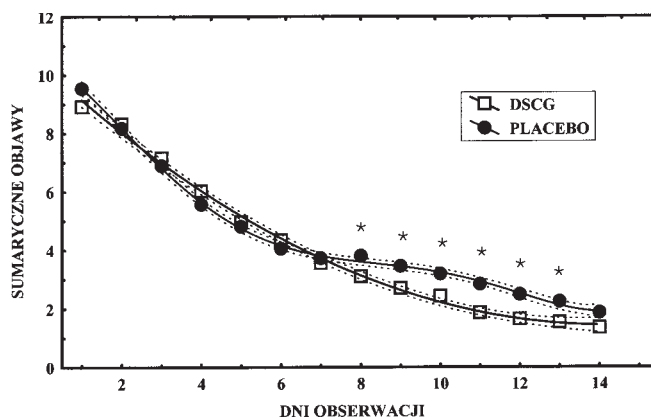
pojedynczych objawów ocenianych w badaniu lekarskim oraz wskaźnika zbiorczego wyliczonego z kart samoobserwacji dla wszystkich objawów infekcji. Jedynie wskaźnik obrzęku śluzówek nosa (według oceny lekarza) był niższy w grupie leczonej kromoglikanem ($0,78 \pm 0,67$); aniżeli w grupie leczonej placebo ($1,24 \pm 1,01$; $p = 0,048$).

Drugi tydzień

W drugim tygodniu leczenia nastąpiła dalsza redukcja wszystkich objawów chorobowych. Równocześnie ujawniło się wyraźne zróżnicowanie pomiędzy badanymi grupami. Wskaźnik nasilenia objawów kaszlu wyliczony na podstawie oceny lekarskiej w grupie leczonej DSCG obniżył się istotnie z $1,99 \pm 0,51$ w 7 dniu leczenia do $0,91 \pm 0,22$ w 14 dniu leczenia ($p < 0,0001$). Obniżenie natężenia kaszlu w grupie placebo nie było istotne statystycznie (z $1,94 \pm 0,43$ do $1,04 \pm 0,24$). Różnice między grupami w 14 dniu leczenia były istotne statystycznie (tab. II). Nasilenie kaszlu oceniane na podstawie indywidualnych kart obserwacji było istotnie niższe w grupie leczonej DSCG ($0,46 \pm 0,69$) aniżeli w grupie leczonej placebo ($0,77 \pm 0,83$) $p < 0,05$ (ryc. 1). Podobnie, wskaźnik nasilenia suchego kaszlu oceniany przez lekarza w 14 dniu był istotnie niższy w grupie DSCG ($0,49 \pm 0,89$) w porównaniu do grupy placebo ($0,86 \pm 1,06$) $p < 0,05$. Porównanie intensywno-

Tabela II. Porównanie średnich wskaźników nasilenia kaszlu między badanymi grupami w kolejnych dniach badania w oparciu o ocenę lekarza (* test t-Studenta dla prób zależnych)

	Placebo Średnia \pm odchylenie	DSCG Średnia \pm odchylenie	Istotność*
1 dzień	2,51 \pm 0,90	2,59 \pm 0,83	P=0,69
7 dzień	1,94 \pm 0,43	1,99 \pm 0,51	P=0,26
14 dzień	1,04 \pm 0,24	0,91 \pm 0,22	P<0,0001*



* wartości wskaźników istotnie różne pomiędzy grupami ($p < 0,05$)

Ryc. 2. Sumaryczne wskaźniki punktowe nasilenia objawów z strony układu oddechowego u dzieci leczonych kromoglikanem sodu i placebo w ciągu 14 dni badania

Tabela III. Porównanie średnich wartości zbiorczych wskaźników punktowych łącznych objawów[#] między badanymi grupami w kolejnych dniach badania w oparciu o ocenę lekarza (* test t-Studenta dla prób zależnych).

	Placebo Średnia \pm odchylenie	DSCG Średnia \pm odchylenie	Istotność*
1 dzień	9,54 \pm 3,23	8,92 \pm 2,79	P=0,38
7 dzień	6,11 \pm 2,18	6,19 \pm 2,03	P=0,59
14 dzień	2,84 \pm 0,69	2,09 \pm 0,66	P<0,001

[#] kaszel w dzień, kaszel w nocy, duszność, katar, trudności w oddychaniu przez nos, ból

ści kaszlu dziennego ocenianego jako suma objawów kaszlowych odnotowanych przez pacjentów w kolejnych dniach pierwszego i drugiego tygodnia leczenia ujawniła istotne zróżnicowanie pomiędzy grupami w drugim tygodniu. W pierwszym tygodniu wartości te wynosiły dla grupy DSCG $13,92 \pm 5,64$, a dla grupy placebo $13,51 \pm 5,44$. Zaś w drugim tygodniu dla grupy DSCG $6,35 \pm 5,84$ w porównaniu z placebo $7,28 \pm 5,49$ ($p = 0,02$).

Analiza liczebności dzieci wolnych od objawu kaszlu w kolejnych dniach leczenia wykazała istotne zróżnicowanie pomiędzy grupami DSCG i placebo w drugim tygodniu obserwacji. Również w zakresie innych objawów infekcji, takich jak katar, ból gardła, duszność i blokada nosa ocenianych przez lekarza stwierdzono istotnie niższe wartości wskaźnika objawów w grupie leczonej DSCG (DSCG= $2,09 \pm 0,66$; P= $2,84 \pm 0,69$; $p < 0,001$) (tab. III). Podobnie, sumaryczna ocena tych samych objawów odnotowana w kartach samoobserwacji pacjenta wykazuje istotne zróżnicowanie pomiędzy grupami w kolejnych dniach drugiego tygodnia leczenia (ryc. 2).

Tabela IV. Porównanie liczby dzieci bez objawów kaszlu w ciągu 14 dni badań między grupą leczoną DSCG i grupą placebo

	Nr dnia	Placebo		DSCG	
		Liczba dzieci bez kaszlu	%	Liczba dzieci bez kaszlu	%
I tydzień	1	1	2,7	0	0
	2	1	2,7	1	2,7
	3	2	5,4	1	2,7
	4	2	5,4	1	2,7
	5	1	2,7	3	8,1
	6	7	18,9	4	10,8
	7	7	18,9	7	18,9
II tydzień*	8	8	21,6	9	24,3
	9	8	21,6	12	32,4
	10	13	35,1	13	35,1
	11	13	35,1	16	43,2
	12	13	35,1	18	48,6
	13	15	40,5	17	45,9
	14	16	43,2	21	56,8

* Istotne różnice pomiędzy badanymi grupami wykazano w drugim tygodniu obserwacji: $p=0,028$

DYSKUSJA

Przeprowadzone badania wykazały, że podany w ciągu pierwszych 24 godzin trwania objawów infekcji dróg oddechowych kromoglikan dwusodowy prowadzi do istotnego złagodzenia objawów choroby w ciągu 2 tygodni obserwacji. Poprawa dotyczyła przede wszystkim kaszlu, którego nasilenie zmniejszyło się znacznie szybciej u dzieci leczonych DSCG, ale także innych objawów. Kromoglikan dwusodowy stosowany jest w medycynie prawie od 40 lat. Jego zasadnicze zastosowanie dotyczy pacjentów chorych na astmę. Przyjmuje się, że DSCG wywiera działanie przeciwzapalne w błonie śluzowej oskrzeli poprzez stabilizację błony komórkowej mastocytów i zapobieganie uwalnianiu mediatorów z komórek tucznych i eozynofików, zarówno w wyniku immunologicznej, jak i nieimmunologicznej aktywacji. Ponadto wiadomo, że DSCG hamuje również pobudzenie innych komórek, w tym leukocytów i płytek, a także hamuje aktywność bezmielinowych włókien C. Jest on nadal często lekiem pierwszego rzutu w łagodnych postaciach astmy dziecięcej, pomimo licznych przesłanek uzasadniających potrzebę stosowania u tych pacjentów kortykosteroidów wziewnych [7,8].

Wpływ kromoglikanu na kaszel o nieastmatycznej etiologii był przedmiotem nielicznych badań [5,6]. Hargreaves i wsp. badając pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny z powodu nadciśnienia i niewydolności lewokomorowej stwierdzili, że pod wpływem inhalacji DSCG jatrogenny kaszel uległ wyraźnej redukcji u 9 spośród 10 badanych pacjentów. Dla uwiarygodnienia tej

obserwacji autor przeprowadził również test kaszlowy z użyciem kapsaicyny, stwierdzając znamienne mniejszą wrażliwość na kapsaicynę u pacjentów inhalujących DSCG w porównaniu z grupą placebo [5]. Istotną redukcję kaszlu pod wpływem inhalacji DSCG obserwował również Moroni i wsp. badając 20 pacjentów z nowotworami płuc [6]. Obaj autorzy uważają, że przeciwkaszlowy efekt DSCG zależy głównie od jego hamującego oddziaływania na włókna C.

Choć istnieją dobrze udokumentowane badania doświadczalne, które wykazują, że inny lek przeciwzapalny – nedocromil powoduje spadek prowokowanej różnymi czynnikami aktywności włókien C w drogach układu oddechowego u zwierząt [9,10], to nie ma podobnych badań w odniesieniu do DSCG. Mechanizm ten wydaje się być jednak bardzo prawdopodobny również w przypadku kromoglikanu.

Pamiętać należy również o tym, że DSCG należy do leków poprawiających klirens rzęskowy, a tym samym, przyspieszając mechanizm oczyszczania, może zmniejszać nasilenie kaszlu [11].

W chwili obecnej wielu lekarzy zaleca dzieciom z przewlekłym kaszlem o nieustalonej etiologii stosowanie wziewnego kromoglikanu dwusodowego z pojemnika ciśnieniowego. Według Picciotto i wsp. postępowanie takie dotyczy 30% niemowląt i 60% dzieci starszych mieszkających we wschodnim Londynie [12].

Pozytywny wpływ DSCG na zmniejszenie nasilenia objawów infekcji badany był zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [4,13,14,15]. Yuksel i wsp. wykazali korzystny efekt stosowania DSCG w przebiegu infekcji układu oddechowego nawet u bardzo małych dzieci – od 0 do 3 lat [14].

Aberg i wsp. badając 135 dorosłych pacjentów z infekcjami górnych dróg oddechowych potwierdzili, że DSCG zmniejsza *score* objawów związanych z zakażeniem. Znamienne różnice pomiędzy grupą leczoną a grupą placebo, podobnie jak w naszych badaniach, uzyskał on w drugim tygodniu obserwacji [13]. Korzystny wpływ DSCG, przyspieszający ustąpienie objawów infekcji, przypisywany jest jego przeciwzapalnym mechanizmom działania [4,13,16].

Uzyskane przez nas wyniki badań wykonane metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo potwierdzają korzystny wpływ kromoglikanu na ustępowanie kaszlu infekcyjnego u dzieci. Ponadto, wziewnie podany DSCG przyspieszał redukcję również innych, nie kaszlowych objawów zakażenia. Nasze obserwacje potwierdziły poprzednie doniesienia i wskazują na możliwość stosowania kromoglikanu dwusodowego jako leku wspomagającego leczenie infekcji układu oddechowego u dzieci.

Autorzy wyrażają podziękowanie firmie GlaxoSmithKline Pharmaceuticals za przygotowanie zakodowanych preparatów placebo i kropozu

Piśmiennictwo

1. Milanowski A. Ostre zakażenia układu oddechowego. Choroby układu oddechowego. PZWL 2000; 122-159.
2. Pierzchała W, Tażbirek M. Kaszel - problemy laryngologiczne w codziennej praktyce. 1999; 1: 1-7.
3. Rietveld S, Rijssenbeek-Nouwens LHM. Diagnostics of spontaneous cough in childhood asthma. Results of continuous tracheal sound recording in the homes of children. Chest 1998; 113: 50-54.
4. Johnston SL. Cromolyns: treatment for the common cold. Clin Exp Allergy 1996; 26: 989-994.
5. Hargreaves MR, Benson MK. Inhaled sodium cromoglycate in angiotensin - converting enzyme inhibitor cough. The Lancet 1995; 345: 13-16.
6. Moroni M, Porta C, Gualtieri G i wsp. Inhaled sodium cromoglycate to treat cough in advanced lung cancer patients. British Journal of Cancer 1996; 74: 309-311.
7. Tasche MJA, Uijen JHJM, Bernsen RMD i wsp. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. Thorax 2000; 55: 913-920.
8. König P, Grigg CF. Cromolyn sodium or nedocromil in childhood asthma: does it matter? Clin Exp Allergy 2000; 30: 164-171.
9. Fan Chung K. Effects of nedocromil sodium on airway neurogenic mechanisms. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 112-117.
10. Myers AC, Riccio MM, Udem BJ. Effect of nedocromil sodium on neurogenic mechanisms in vitro. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 107-111.
11. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance. Eur Respir J 1999; 14: 452-467.
12. Picciotto A, Hubbard M, Sturdy P i wsp. Prescribing for persistent cough in children. Resp Med 1998; 92: 638-641.
13. Aberg N, Aberg B, Alestig K. The effect of inhaled and intranasal sodium cromoglycate on symptoms of upper respiratory tract infections. Clin Exp Allergy 1996; 26: 1045-1050.
14. Yoksel B, Greenough A. The effect of sodium cromoglycate on upper and lower respiratory symptoms in children born prematurely. Eur J Pediatr 1993; 152: 615-618.
15. König P, Eigen H, Ellis MHE i wsp. The effect of Nedocromil sodium on childhood asthma during the viral season. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1879-1886.
16. Corin RE. Nedocromil sodium: a review of the evidence for a dual mechanism of action. Clin Exp Allergy 2000; 30: 461-468.