

مقاله پژوهشی

بررسی تاثیر تجویز کوتاه مدت مونته لوکاست بر بروز علائم بالینی آسم در کودکان مبتلا به آسم متناوب به دنبال ابتلا به عفونتهای تنفسی فوقانی ویروسی

حمید آهنچیان^۱، سید علی جعفری^۲، فاطمه بهمنش^{۳*}، نسرین سادات متولی حقی^۴، علی خاکشور^۵

^۱ استادیار، فوق تخصص ایمونولوژی-آلرژی اطفال دانشگاه علوم پزشکی خراسان رضوی، مشهد، ایران

^۲ استادیار، فوق تخصص گوارش اطفال دانشگاه علوم پزشکی خراسان رضوی، مشهد، ایران

^۳ دانشیار، فوق تخصص ایمونولوژی-آلرژی اطفال دانشگاه علوم پزشکی خراسان رضوی، مشهد، ایران

^۴ دانشجوی دوره دستیاری بیمارهای کودکان دانشگاه علوم پزشکی خراسان رضوی، مشهد، ایران

^۵ استادیار، متخصص اطفال دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، چندرود، ایران

*نویسنده مسئول: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

پست الکترونیک: Behmaneshf@mums.ac.ir

وصول: ۹۲/۳/۲۶ اصلاح: ۹۲/۳/۱۲ پذیرش: ۹۲/۳/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: آسم یک اختلال تنفسی مزمن است که میلیونها کودک در جهان به آن مبتلا می باشند. شایعترین شکل آسم در کودکان آسم متناوب است. حملات آسم معمولاً به دنبال عفونتهای تنفسی ویروسی اتفاق می افتد. مشاهده شده است که در بیماران مبتلا به آسم شروع زود هنگام مونته لوکاست (آناتاگونیست اختصاصی گیرنده لکوتین) در ابتدای عفونتهای تنفسی ویروسی موجب کاهش شکایات و علائم آسم گردیده است. هدف از این مطالعه ارزیابی اثربخشی مونته لوکاست در کاهش علائم بالینی آسم بدنبال عفونتهای تنفسی فوقانی در کودکان مبتلا به آسم متناوب است.

مواد و روش کار: این تحقیق به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور در دو گروه مداخله و شاهد انجام گرفت. تعداد ۱۸۷ کودک ۶ تا ۱۲ ساله مبتلا به آسم متناوب به صورت تصادفی در دو گروه مداخله و شاهد قرار گرفتند. این کودکان در ابتدای بروز علائم بالینی عفونت تنفسی فوقانی مورد معاینه قرار گرفته و به گروه مداخله ۷ عدد قرص جوینی^۵ میلی گرمی مونته لوکاست و به گروه کنترل ۷ عدد دارو نما داده شد تا هر شب یک عدد استفاده شود. به کودکان در دو گروه تأکید شد از برانگیزندگه های حمله آسم ومصرف داروهای برطرف کننده علائم عفونت تنفسی فوقانی از جمله آنتی هیستامین ها طی مدت بررسی پرهیز کنند. این کودکان به مدت دو ماه از نظر بروز علائم بالینی آسم بررسی شدند. داده ها حاصل از مشاهدات دموگرافیک و بالینی بیماران بررسی شده و توسط نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد. برای مقایسه تغییرات متغیرهای مورد بررسی در دو گروه برای متغیرهای کیفی از آزمون کای دو و برای متغیرهای کمی از آزمون chi-square استفاده شد. در تمامی محاسبات $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: در این مطالعه استفاده از مونته لوکاست در مقایسه با پلاسبو باعث کاهش میزان سرفه ۳/۱۷٪ کاهش و کاهش بروزبیداری از خواب شبانه ۴/۵٪ کاهش شداما بر بروز ویزینگ، تاکی پنه و دیسترس تنفسی نسبت به پلاسبو تاثیر مهمی نداشت.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد داروی مونته لوکاست علائم آزار دهنده بیماری شامل: سرفه و بیداری از خواب شبانه را کاهش داد. براساس مطالعات معتبر انجام شده، این دارو عارضه اندکی داشته و در حال حاضر در دسترس می باشد. با این حال جهت توصیه به مصرف روتین مونته لوکاست در حین سرماخوردگی کودکان آسماتیک مطالعات بیشتر و با حجم نمونه بالاتر نیاز است.

واژه های کلیدی: آسم متناوب، عفونت تنفسی ویروسی، مونته لوکاست

مقدمه

باشند. این بیماری به مقدار زیادی موجب بالا رفتن کلی

میزان غیبت از مدرسه و کاهش فعالیت، مرگ و میر و هزینه مراقبتها بهداشتی شده است [۱]. شایعترین شکل

آسم شایعترین بیماری تنفسی مزمن کودکان و نوجوانان است که سیصد میلیون نفر در جهان به آن مبتلا می

(گروه شاهد) تا به صورت شبی یک عدد قبل از خواب مصرف کنند. هر بسته دارویی کدداشت که در پرسشنامه ذکر شد. دو گروه باید از برانگیزندۀ های حمله آسم شامل دود سیگار، عطر، حیوانات خانگی و غیره و داروهای آنتی هیستامین در طی مدت بررسی پرهیزمی کردند. بیماران دردو گروه در صورت لزوم درمانهای مربوط به کنترل علائم آسم را در حین سرماخوردگی مثل اسپری استنشاقی بتا دو آگونیست دریافت کردند. بیماران از نظرمیزان شکایت روزانه و شبانه به مدت دو ماه تحت نظر قرار گرفتند.

تعداد ۱۳ کودک به علت مصرف داروهای دیگر از جمله آنتی هیستامین ها که باعث بهبود علائم کلینیکی عفونت تنفسی فوقانی می شد و نتیجه تحقیق را تحت تأثیر قرار می داد و یا عدم پیگیری از مطالعه خارج شدند. ۱۸۷ کودک باقی مانده مورد بررسی قرار گرفتند.

نوع پژوهش: کارآزمایی بالینی مورد شاهدی دوسو کور محیط پژوهش: درمانگاه ایمونولوژی و آلرژی اطفال در بیمارستان دکتر شیخ و قائم و مطب استادی راهنمای جمعیت مورد مطالعه: کودکان ۶ تا ۱۲ ساله مبتلا به آسم متناوب دچار علائم عفونت ویروسی مجازی تنفسی فوقانی حجم نمونه: حجم نمونه بر اساس آرمون اخلاق نسبت ها در دو گروه با توجه به $p_1 = 30\%$ ، $p_2 = 39/9\%$ ، $a = 0/05$ ، $B = 0/2$ (برگرفته از مطالعات قبلی) نسبت نیاز به خدمات پزشکی یا نیاز به سرویس های پزشکی در دو گروه برآورد گردیده است، که معادل ۱۰۰ نفر در هر گروه می باشد.

روش نمونه گیری: غیراحتمالی آسان معیارهای ورود: کودکان آسماتیک ۶ تا ۱۲ ساله با آسم متناوب معیارهای خروج از مطالعه: هر گونه بیماری زمینه ای از قبیل بیماری قلبی همزمان یا بیماری ریوی مثل CF ، هرگونه مصرف داروی خاصی بجز درمانهای مورد نیاز آسم، عدم مصرف کامل دارو، عدم مراجعه جهت پیگیری و پیزیت مجدد، در معرض سایر برانگیزندۀ های آسم قرار گرفتن کودک

وسایل و تکنیک های مورد استفاده: مشاهده و چک لیست روش جمع آوری اطلاعات: میدانی ملاحظات اخلاقی: با کلیه شرکت کننده گان و والدین آنها در مورد داروی مونته لوکاست صحبت شد. رضایت

آسم در کودکان آسم متناوب (علائم روزانه کمتر از دو بار در هفته و علائم شبانه کمتر از دو بار در ماه که محدودیت فعالیت نیزایجاد نکرده باشد) است [۱]. حملات آسم معمولاً به دنبال عفونتهای تنفسی ویروسی اتفاق می افتد [۲-۶] و این عفونتهای تنفسی باعث تشدید التهاب راههای هوایی، افزایش شدت بیماری، پیشبرد و ماندگاری بیماری آسم می شوند [۲۶-۲۸] و حتی در کودکان دارای زمینه مساعد ابتلا به آسم باعث شروع و بروز بیماری می شوند [۱۳،۸،۷]. تحقیقات نشان داده اند لکوتین ها نقش اصلی را در بروز علائم تنفسی عفونتهای تنفسی ویروسی ایفا می کنند [۱۴-۲۰]. مشاهده شده است که در بیماران مبتلا به آسم شروع زود هنگام مونته لوکاست (آناتاگونیست اختصاصی گیرنده لکوتین) در ابتدای عفونتهای تنفسی ویروسی موجب کاهش شکایات و علائم آسم گردیده است [۲۸، ۲۱-۲۵، ۱۲، ۱۰، ۹]. در این مطالعه تأثیر تجویز زودرس و کوتاه مدت مونته لوکاست در عفونتهای ویروسی در کودکان مبتلا به آسم متناوب را مورد بررسی قرار می دهیم تا در صورت موثر بودن این دارو در کاهش علائم تنفسی آسم استفاده از آن به عنوان یک روش در پیشگیری از علائم تنفسی آسم در ابتدای عفونتهای تنفسی فوقانی استفاده گردد.

روش کار

در این مطالعه تعداد ۲۰۰ کودک ۶ تا ۱۲ ساله مبتلا به آسم متناوب که توسط پزشک متخصص ایمونولوژی و آلرژی اطفال تشخیص داده شده اند و به درمانگاه ایمونولوژی و آلرژی بیمارستان دکتر شیخ مراجعته داشته اند بررسی شدند. به والدین آنها توضیح داده شد در صورت بروز اولین علائم عفونت تنفسی فوقانی ویروسی شامل عطسه، سرفه و آبریزش بینی مراجعته باشند و در مورد فواید و عوارض جانبی مونته لوکاست به کودکان و والدین آنها توضیح داده شد و رضایت آگاهانه اخذ گردید. در هنگام مراجعته به علت بروز علایم عفونت ویروسی مجازی تنفسی فوقانی بیماران به طور تصادفی به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند، سپس به ۹۳ نفر از آنها هفت قرص جویدنی ۵ میلی گرمی مونته لوکاست داده شد (گروه مداخله) و به ۹۴ نفر دیگر ۷ عدد پلاسیو (قرص های شبیه مونته لوکاست با همان شکل، طرح و رنگ) داده شد

اثر محافظت کننده در بروز سرفه دارد. تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد و شاهد در بروز ویزینگ، خس خس سینه، دیسترس تنفسی و تاکی پنه وجود نداشت ($p=0.80$)، بنابراین استفاده از مونته لوکاست باعث پیشگیری از بروز این علائم نمی شود. تفاوت معنی دار در بروز بیدار شدن از خواب شبانه بین دو گروه مورد و شاهد وجود داشت ($P<0.01$). بنابراین استفاده از مونته لوکاست باعث کاهش بیدار شدن از خواب شبانه می شود.

آگاهانه کتبی از والدین کودکان و ضمنی از خود کودک جهت شرکت در طرح تحقیقاتی کسب شد، فواید و عوارض مونته لوکاست برای والدین کودکان توضیح داده شد و شماره تلفن به آنها داده شد تا در صورت وجود هر گونه سوال یا بروز هر گونه مشکلی اطلاع دهند.

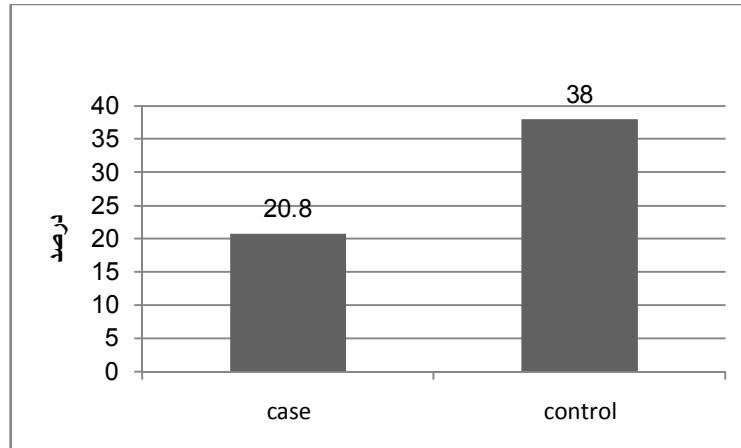
یافته ها

میزان بروز سرفه به طور مشخص در گروه مداخله کاهش یافت ($P<0.001$) بنابراین استفاده از مونته لوکاست

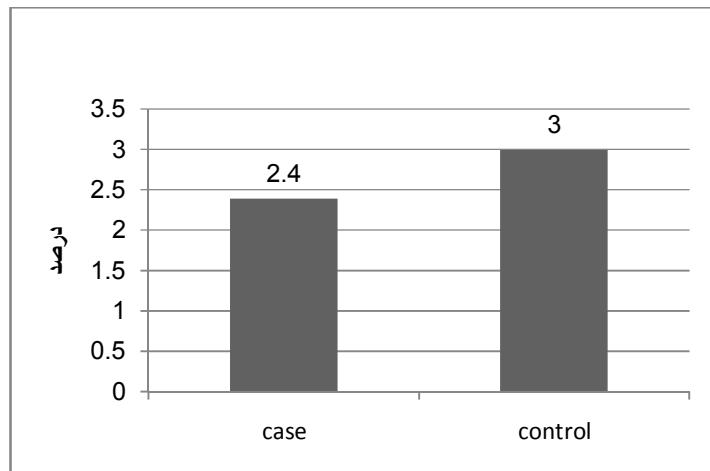


جدول ۱: فراوانی بروز علائم بالینی آسم در دو گروه مداخله و شاهد

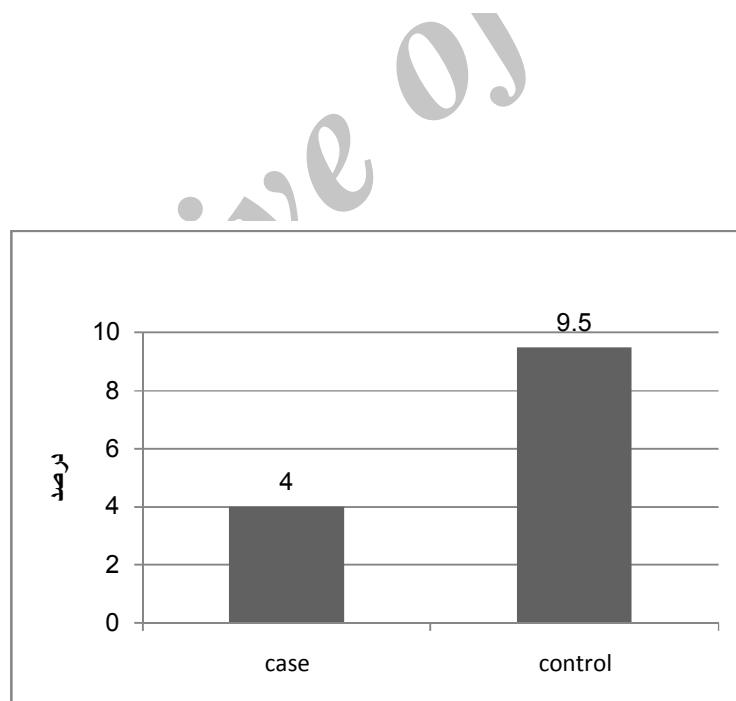
گروه مداخله	سرفه	٪ ۲۰/۸	٪ ۲/۴	ویزینگ، تاکی پنه، دیسترس تنفسی	بیداری از خواب شبانه	٪ ۴
گروه شاهد	٪ ۳۸	٪ ۳	٪ ۹/۵			
P Value	<0.001	<0.001	<0.001			



نمودار ۱: مقایسه بروز سرفه در دو گروه مداخله و شاهد



نمودار۲: مقایسه بروز ویزینگ، دیسترس تنفسی و تاکی پنه بین دو گروه مداخله و شاهد



نمودار۳: مقایسه بیداری از خواب شبانه بین دو گروه مداخله و شاهد

بحث

این مطالعه که بر روی کودکان ۶ تا ۱۲ ساله مبتلا به آسم متناوب انجام شد نشان داد که استفاده از مونته لوکاست در ابتدای بروز علائم تنفسی ویروسی در مقایسه با پلاسیو باعث کاهش میزان سرفه (۱۷/۳٪ کاهش) شد. در مطالعه روبرتسون^۱ که در سال ۲۰۰۷ بر روی ۲۰۰ کودک ۲ تا ۱۴ ساله مبتلا به آسم متناوب انجام شد نیز بروز علائم آسم در گروهی که مونته لوکاست به مدت ۷ روز مصرف کرده بودند نسبت به گروه مصرف کننده پلاسیو ۱۴٪ کاهش یافت [۳]. در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۱ توسط

تاكمورا^۲ و همکارانش در ژاپن انجام گرفت اثرات ۱۰ میلی گرم مونته لوکاست روزانه برای ۴ هفته روی ۲۳ فرد بالغ مبتلا به فرم سرفه آسم بررسی گردید و مشاهده شد مونته لوکاست به طور مشخصی میزان سرفه، شمارش اوزینوفیل های خلط و حساسیت به سرفه را کاهش می دهد [۲۹].

در این مطالعه تفاوت معنی داری بین دو گروه مداخله و شاهد در بروز ویزینگ، دیسترس تنفسی و تاکی پنه وجود نداشت. در مطالعه کریستین^۳ که در سال ۲۰۰۸ انجام شد هیچ اختلاف معنی داری در کاهش علائم تنفسی تحتانی بین دو گروه دریافت کننده مونته لوکاست و پلاسیو وجود نداشت [۱۱]. در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۱ توسط تاكمورا انجام گرفت عملکرد ریوی، حساسیت پذیری مجاری هوایی و میزان تولید خلط در گروه مصرف کننده مونته لوکاست نسبت به گروه دریافت کننده پلاسیو بدون تغییر باقی ماند [۲۹]. کیم^۴ به ۲۰۰ شیرخوار ۶ ماه تا دو سال بستری در بیمارستان به علت اویین حمله برونشیولیت ناشی از ویروس سنسیشیال تنفسی به مدت ۳ ماه روزانه ۴ میلی گرم مونته لوکاست داد و در نهایت به این نتیجه رسید که درمان با مونته لوکاست دگرانولاسیون اوزینوفیل ها را کاهش می دهد و تعداد حملات ویزینگ راجعه به دنبال برونشیولیت ناشی از ویروس سنسیشیال تنفسی را می کاهد [۱۰]. تفاوت این مطالعه با مطالعه ما در این است که کودکان سنین پائین تر بررسی شده اند و

1- Robertson

2 -Takemura

3- Kirsten

4 -Kim

References

1. Liu A, Covar R, Spahn J, Leung DYM, Childhood asthma, In Kliegman R, Stanton B, St.Geme J, Schor N, Behrman R, editors, Nelson textbook of pediatrics 19th ed. New York: Judith Fletcher;2011.p.780-801
2. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P, Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma, Am J Respir Crit Care Med 2005 Nov;171:315-322.
3. Robertson CF, Henry RL, Mellis C, Fitzgerald D, Glasgow N, Zheng X, Turner J, Sant M, Price D, Short course montelukast for intermittent asthma in children: the Pre-empt study [abstract], Am J Respir Crit Care Med 2007;175:323-329.
4. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, Becker A, Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial, Pediatric Montelukast Study Group, JAMA 1998 Apr;279:1181-1186.
5. Bisgaard H, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P, Montelukast reduces viral-induced asthma exacerbations: The PREVIA Study, Eur Respir J 2008 Apr;24:212-218.
6. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, Michele TM, Reiss TF, Nguyen HH, Bratton DL, Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 6 to 14 years, Am J Respir Crit Care Med 2008;167:379-383.
7. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O Toole S, Myint SH, Tyrell DA. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children, BMJ 2008;310:1225-1229
8. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Zambrano JC, Hayden FG, Platts-Mills TA, Heymann PW, Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care: IgE and eosinophil analyses, Am J Respir Crit Care Med 1999;159:785-790
9. Kozer E, Lotem Z, Elgarushe M, Torgovicky R, Cohen R, Berkovitch M, RTC of montelukast as prophylaxis for upper respiratory tract infection, J Allergy Clin Immunol 2012; 129(2):285-90.
10. Kim CK, Choi J, Kim HB, Callaway Z, Shin BM, Kim JT, Fujisawa T, Koh YY, A randomized intervention of montelukast for post-bronchiolitis: effect on eosinophil degranulation, J Pediatr 2010; 156:749-754.
11. Kirsten M, Jennifer P, Rose F, Cheri A, Katie L, Jack A, Effects of Montelukast in Subjects With Asthma After Experimental Inoculation with Rhinovirus-16, J of Wisconsin-Madison 2009;12:58-86
12. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, "et al", Attenuation of the September epidemic of asthma-exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy, Pediatrics 2007; 120:e702-e712.
13. Mallia P, Johnston SL, How viral infections cause exacerbation of airway disease. Chest 2006; 130:1203-1210.
14. Holtzman MJ, Byers DE, Benoit LA, Battaile JT, You Y, Agapov E, Park C, Grayson MH, Kim EY, Patel AC, Immune pathways for translating viral infection into chronic airway disease, Adv Immunol 2009; 102:245-276.
15. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST, Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects, Am J Respir Crit Care Med 1995; 151(3 Pt 1):879-886.
16. Wark PA, Johnston SL, Buccieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, Holgate ST, Davies DE, Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus, J Exp Med 2005; 201(6):937-947
17. Weiss ST, Van NML, Zeiger RS. Relationship between increased airway responsiveness and asthma severity in the childhood asthma management program, Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(1):50-56.
18. Van Schaik SM, Trstram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC, Increased production of INF-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing, J Allergy Clin Immunology 2003;103:630-636
19. Oommen A, Grigg J, Urinary leukotriene E4 in preschool children with acute clinical viral wheeze, Eur Respir J 2010;21:149-154

20. Barnes NC, Smith LJ, Physiological effects of the leukotrienes in humans. New York: Marcel Dekker; 1998. pp. 193-245.
21. Jackson DJ, Johnston SL, The role of viruses in acute exacerbations of asthma, *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6):1178-1187.
22. Wu P, Hartert TV: Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9(9):731-745.
23. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, "et al", Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7:62-70.
24. Cowling BJ, Zhou Y, Ip DK, Leung GM, Aiello AE, Face masks to prevent transmission of influenza virus: a systematic review, *Epidemiol Infect* 2010; 138(4):449-456.
25. Hansbro NG, Horvat JC, Wark PA, Hansbro PM, Understanding the mechanisms of viral induced asthma: new therapeutic directions, *Pharmacol Ther* 2008; 117(3):313-353.
26. Bizzintino J, Lee WM, Laing IA, Vang F, Pappas T, Zhang G, Martin AC, Khoo SK, Cox DW, Geelhoed GC, "et al", Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children, *Eur Respir J* 2011; 37(5):1037-1042.
27. Calhoun WJ, Dick EC, Schwartz LB, "et al", A common cold virus, rhinovirus 16, potentiates airway inflammation after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects, *J Clin Invest*, 1994; 94:2200-2208.
28. Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE, Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations, *Lancet* 2010; 376(9743):826-834.
29. Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M. Physiological and anti inflammatory effect of montelukast in cough variant asthma. *Kyoto respiratory medicine* 2012; 83(4):308-15.

Original Article

Evaluation the clinical effects of short –course Montelukast on Asthma symptoms due to viral upper respiratory tract infection in Children with intermittent Asthma

Ahanchian H¹, Jafari S.A², Behmanesh H*³, motavali haghi N.S⁴, khakshour A⁵

¹Assistant professor of Pediatrics Allergist-immunologist, Mashhad University Of Medical Science, Mashhad Iran.

²Assistant professor of Pediatrics Gastroenterology, Mashhad University Of Medical Science, Mashhad ,Iran.

³Associate professor of Pediatrics Allergist-immunologist, Mashhad University Of Medical Science, Mashhad Iran.

⁴ Student assistant pediatric patients, Mashhad University Of Medical Science, Mashhad, Iran.

⁵ Assistant Professor of Pediatric ,North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran.

***Correspondence Author:**

Mashhad University Of Medical Science

Email:

Behmaneshf@mums.ac.ir

Abstract

Background and objectives: Asthma is a major public health problem affecting over millions people worldwide. Intermittent asthma is the most common pattern in children. Asthma exacerbations often occur after viral respiratory infection. Montelukast (a leukotriene receptor antagonist) has a rapid onset of action and may be effective on reduction of asthma exacerbation if that use early onset viral upper respiratory tract infection.

Method and materials: A total of 187 children with intermittent asthma aged between 6-12 years with were participated in this multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial over 2-month period. The children were divided into two groups as Montelukast(93) and placebo(94). Treatment with Montelukast or placebo was initiated by parents at the onset of viral upper respiratory tract infection and continued for 7 days.

Results: Montelukast significantly decreased the cough by 6% ($p=0.006$), night time awakenings by 5.4% ($p=0.013$), whereas there were a non significant reduction in wheezing, thachypnea and respiratory distress. ($p=0.801$)

Conclusion: A short course of Montelukast , introduced at the first sign of an viral URI, results in a reduction in symptoms such as: cough and nights awakened. Montelukast as an available treatment, has no significant side effect. Further studies are needed with exceeding cases and duration.

Keywords: Viral upper respiratory tract infection, Montelukast , Intermitent asthma.

Submitted:15 Apr 2013

Revised:2 June 2013

Accepted: 11June 2013