

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ II

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Χ. ΜΠΑΚΟΥΛΑ, Α. ΞΑΪΔΑΡΑ

Απευαισθητοποίηση στο αλλεργικό παιδί
Δ. ΧΑΤΖΗΣ

Νέα φάρμακα σε παλιά νοσήματα
Ε. ΛΥΚΟΠΟΥΛΟΥ

Συνέπειες της προγεννητικής έκθεσης σε αντικαταθλιπτικά
Α. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

Άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση κρίσεων σπασμών
Ο. ΠΑΠΑΔΑΚΗ-ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ

ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΟ ΑΛΛΕΡΓΙΚΟ ΠΑΙΔΙ

Δ. Χατζής: Το τρίπτυχο αποφυγή του αιτίου, φαρμακοθεραπεία και κυρίως, εκπαίδευση των ασθενών είναι η βάση για την αντιμετώπιση των αλλεργικών νοσημάτων. Η αποτελεσματικότητα για την καταπολέμηση των συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας και του άσθματος όμως, εξαρτάται από το πόσο εφικτή είναι η εφαρμογή του τρίπτυχου και κυρίως από το πόσο ανεκτή είναι η φαρμακοθεραπεία.

Αν δε σημειωθεί ικανοποιητική απάντηση με την εφαρμογή του τριπτύχου, η καλύτερη λύση που προτείνεται είναι η απευαισθητοποίηση. Η μέθοδος αυτή, η οποία ονομάζεται επίσης ανοσοθεραπεία, συνίσταται στην, κατά πλήρως ελεγχόμενο τρόπο, βαθμιαία και κλιμακωτά αυξανόμενη χορήγηση του αντιγόνου. Η χορήγηση αυτή αποσκοπεί και επιφέρει τελικά την αλλαγή παραγωγής του τύπου των αντισωμάτων έναντι του συγκεκριμένου αντιγόνου (αλλεργιογόνου). Ειδικότερα, η αλλεργική φλεγμονή διέπεται από την παραγωγή ιντερλευκινών 4 και 5, με αποτέλεσμα τη δημιουργία αντισωμάτων τύπου Ε. Η απευαισθητοποίηση, αντίθετα, αλλάζει την ανοσολογική απάντηση σε παραγωγή ιντερφερόνης γ και, περαιτέρω, στην παραγωγή δεσμευτικών αντισωμάτων τύπου Γ (υποομάδα 4) και τύπου Α στις εκκρίσεις των βλεννογόνων, τα οποία προστατεύουν τον ασθενή.

Ενδείξεις

Οι ενδείξεις εφαρμογής της ανοσοθεραπείας είναι:

- η αλλεργική ρινίτιδα / ρινο-επιπεφυκίτιδα
- το αλλεργικό βρογχικό άσθμα
- η αλλεργία στα υμενόπτερα (μέλισσες, σφήκες)
- οι αλλεργικές αντιδράσεις τύπου Ι (μέσω αντισωμάτων τύπου Ε) στα φάρμακα, όταν υπάρχει κίνδυνος αναφυλαξίας και δεν υπάρχει κάποια εναλλακτική λύση και πρόσφατα, η τροφική αλλεργία.

Η απευαισθητοποίηση στα φάρμακα απαιτεί την εισαγωγή του ασθενούς σε μονάδα εντατικής νοσηλείας, για την ασφαλή ολοκλήρωση ειδικού πρωτοκόλλου. Η αποτελεσματικότητα της απευαισθητοποίησης στα φάρμακα είναι παροδική και, επομένως, πρέπει να χορηγείται το φάρμακο, σε μικρότατες δόσεις, δια βίου σε καθημερινή βάση.

Η τροφική αλλεργία, τελευταία, αποτελεί πεδίο κλινικών δοκιμών με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (ειδικά σε φρούτα) χρειάζεται όμως περισσότερος χρόνος παρακολούθησης και περισσότερες μελέτες για την τεκμηρίωση των ευεργετικών αυτών αποτελεσμάτων.

Για την εφαρμογή της απευαισθητοποίησης πρέπει να υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες – προϋποθέσεις, ώστε η απόφαση για την ανοσοθεραπεία να είναι αιτιολογημένη, δηλαδή η κατάσταση του

ασθενούς να αποτελεί πραγματική, αν όχι απόλυτη, ένδειξη ανοσοθεραπείας. Πρωτίστως πρέπει να έχει προηγηθεί η τεκμηριωμένη διάγνωση αλλεργικής νόσου. Η συμπτωματολογία της νόσου πρέπει να οφείλεται στην παραγωγή αντισωμάτων τύπου E (διαπιστωμένων είτε με αιματολογικό έλεγχο είτε με δερματικές δοκιμασίες νυγμού) και επιπλέον, να υπάρχει κλινική συσχέτιση ενοχλημάτων-αιτίου, π.χ. έκθεση σε κάποια γύρη και φτερνίσματα. Αντίθετα, αν οι ασθματικοί παροξυσμοί είναι επακόλουθο ιογενών λοιμώξεων δεν αποτελούν ένδειξη απευαισθητοποίησης. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων, με επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής, είναι από τους πλέον ισχυρούς λόγους για την έναρξη της ανοσοθεραπείας. Η αποτυχία των κλασικών μεθόδων θεραπείας, όπως π.χ. η αδυναμία συμμόρφωσης του ασθενούς στη φαρμακοθεραπεία και πρωτίστως, η ύπαρξη παρενεργειών, ωθούν τη σκέψη, όπως είναι εύλογο, προς άλλες θεραπευτικές λύσεις. Για παράδειγμα, ολιγοήμερη χορήγηση αντιισταμινικού σε αλλεργική ρινίτιδα είναι αποδεκτή αντιμετώπιση. Αντίθετα, η για μεγάλο χρονικό διάστημα θεραπεία με αντιισταμινικά ή, το σπουδαιότερο, η καταστολή ή η υπνηλία από αντιισταμινικό με συνέπεια την μειωμένη σχολική απόδοση, επιβάλλει την αναθεώρηση του θεραπευτικού σχήματος και τουλάχιστον, τον προβληματισμό για την έναρξη ανοσοθεραπείας. Γενικά, η ορθολογική στάθμιση όλων των παραμέτρων που εμπλέκονται στη σχέση κίνδυνος-όφελος, όπως ανεπιθύμητες ενέργειες, κόστος, χρονοδιάγραμμα, πρέπει να λαμβάνονται πάντοτε υπ' όψιν, πριν ληφθεί η απόφαση για την εφαρμογή της ανοσοθεραπείας.

Αποτελεσματικότητα ανοσοθεραπείας

Στην απόφαση για την έναρξη ή μη ανοσοθεραπείας, σπουδαία και με ιδιαίτερη βαρύτητα, είναι η παράμετρος αποτελεσματικότητα. Με τη σωστή επιλογή των ασθενών, η απευαισθητοποίηση, βρέθηκε ότι οδηγεί σε:

- σαφώς βελτιωμένη ποιότητα ζωής των ασθενών
- ελάττωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, τόσο της ειδικής όσο και της μη ειδικής
- παρατεταμένη χρονική περίοδο ανοχής στο/στα αλλεργιογόνο/να και μετά την διακοπή της ανοσοθεραπείας
- αποτροπή περαιτέρω ευαισθητοποιήσεων, δηλαδή δεν εμφανίζεται με τα χρόνια κάποια άλλη ευαισθητοποίηση, όπως συνήθως συμβαίνει από την μονοευαισθητοποίηση στις πολλαπλές ευαι-

σθησίες στα διάφορα εισπνεόμενα αντιγόνα

- ανακοπή της πορείας από ρινίτιδα προς αλλεργικό βρογχικό άσθμα.

Από τα προηγούμενα φαίνεται καθαρά η ευεργετική δράση της ανοσοθεραπείας. Εκτός από το θεραπευτικό - κατασταλτικό της ρόλο έχει τεράστια σημασία, ειδικά στον παιδικό πληθυσμό, ο προληπτικός ρόλος της απευαισθητοποίησης. Σε επίπεδο ποιότητας ζωής και παγκόσμιας οικονομίας, και μόνον η πρόληψη του άσθματος τοποθετεί την απευαισθητοποίηση ως τη θεραπεία επιλογής της αλλεργικής νόσου.

Η επιτυχία της απευαισθητοποίησης είναι παγκοσμίως εμφανής, μετά από την πολύχρονη κλινική εφαρμογή της, στις γύρεις των αγρωστωδών, δένδρων, και ζιζανίων, και επιπλέον στη Νότια Ευρώπη, στη γύρη από το περδικάκι. Επίσης, στα ακάρεα, ειδικά όταν προκαλούν ρινίτιδα. Για τα αντιγόνα των μυκήτων, αναμφίβολα δρα στην ρινίτιδα, αλλά για το άσθμα εκφράζεται ακόμη σκεπτικισμός όσον αφορά την επιτυχή απευαισθητοποίηση. Εξάλλου, η ανοσοθεραπεία είναι ευεργετική εναντίον αντιγόνων από το τρίχωμα των κατοικίδιων ζώων, ειδικά της γάτας που είναι ισχυρότατο αλλεργιογόνο, και λιγότερο του σκύλου.

Η ειδική ανοσοθεραπεία στην αλλεργική ρινίτιδα, χωρίς αμφιβολία, είναι ό,τι το καλύτερο υπάρχει στη θεραπευτική φαρέτρα. Συγκεκριμένα, αν η επιλογή των ασθενών είναι ιδιαιτέρως προσεκτική η απευαισθητοποίηση επιφέρει ίαση. Πράγματι, τα παιδιά με εποχιακή ρινίτιδα από μονοευαισθητοποίηση και χωρίς άσθμα, με την ολοκλήρωση της ανοσοθεραπείας δεν εμφανίζουν αλλεργικά φαινόμενα στο μέλλον. Επιπλέον, σε μετα-ανάλυση 43 διπλών -τυφλών κλινικών μελετών φάνηκε ότι με την ανοσοθεραπεία η συμπτωματολογία των ασθενών μειώθηκε κατά 45%, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, και αυτό το αποτέλεσμα είναι καλύτερο και από το αποτέλεσμα της φαρμακοθεραπείας. Στην ολοετή, όμως, ρινίτιδα η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας δεν είναι εφάμιλη αυτής που παρατηρείται στην εποχιακή ρινίτιδα, ίσως επειδή στην ολοετή ρινίτιδα εκτός από τα ακάρεα ή τους μύκητες, είναι δυνατόν να εμπλέκονται και άλλοι παθογενετικοί μηχανισμοί.

Για το παιδικό αλλεργικό βρογχικό άσθμα η απευαισθητοποίηση, ενώ μειώνει τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, δεν έχει την ίδια θεαματική αποτελεσματικότητα που έχει στην εποχιακή ρινίτιδα. Σίγουρα όμως αποτρέπει την έλευση άσθματος σε ευαισθητοποιημένα παιδιά με ρινίτιδα στη γύρη

αγρωστωδών ή σημύδας. Σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι στην εποχιακή ρινίτιδα με άσθμα, η απευαισθητοποίηση ελάττωσε τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας και του άσθματος και, κυρίως, της ρινίτιδας.

Από το υλικό 75 τυχαιοποιημένων μελετών, σε 3,500 ασθματικούς ενήλικες, η ανοσοθεραπεία βρέθηκε ότι:

- 1) βελτιώνει σημαντικά τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας,
- 2) μειώνει, σημαντικά επίσης, την ανάγκη σε φαρμακοθεραπεία, και
- 3) ελαττώνει την ειδική βρογχική υπεραντιδραστικότητα (και σε μικρότερο βαθμό τη μη ειδική).

Βάσει αυτών, συνιστάται απευαισθητοποίηση σε παιδιά και νέους γενικά ασθενείς που απαιτούν χορήγηση βρογχοδιασταλτικών, κάθε μέρα, με την προϋπόθεση ότι το άσθμα τους είναι υπό έλεγχο. Συνεπώς, θεωρείται ότι το όφελος από την απευαισθητοποίηση είναι μεγαλύτερο και οικονομικά για τους ασθενείς σε σύγκριση με τη μακροχρόνια φαρμακοθεραπεία,. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι το αρρυθμιστο άσθμα αποτελεί αντένδειξη ανοσοθεραπείας. Και τούτο γιατί η εισαγωγή του αντιγόνου (αίτιο του αλλεργικού άσθματος) για την επίτευξη της απευαισθητοποίησης, προκαλεί επιβάρυνση της κλινικής εικόνας.

Η απευαισθητοποίηση στα υμενόπτερα, όταν υπάρχει ιστορικό αναφυλαξίας, και επομένως επικρέμεται ο ίδιος κίνδυνος σε επόμενο τσίμπημα, είναι εξαιρετικά αποτελεσματική με 98% ποσοστό επιτυχίας, μετά από 3- 5 χρόνια ανοσοθεραπείας.

Διάρκεια θεραπείας

Η διάρκεια της ανοσοθεραπείας κυμαίνεται, για να έχει την καλύτερη απόδοση, από 3 έως 5 χρόνια, με μόνη εξαίρεση την κατά περίπτωση απόφαση για δια βίου απευαισθητοποίηση στα υμενόπτερα. Παρά τα ευεργετικά αποτελέσματα που έχει η απευαισθητοποίηση, το τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα εγείρει θέμα συμμόρφωσης, και επομένως η διάρκεια πρέπει να συζητηθεί και αναλυθεί εκτενώς στους ασθενείς, τα ίδια τα παιδιά. Με τη σωστή εκπαίδευση του ασθενούς παρακάμπτεται αυτή η δυσκολία και το αλλεργικό άτομο αποκομίζει το μέγιστο της αποτελεσματικότητας της μεθόδου.

Μειονεκτήματα ανοσοθεραπείας

Άλλο μειονέκτημα της ανοσοθεραπείας είναι ότι η απόδοση της είναι «εξατομικευμένη», επειδή δεν έχουν όλοι οι ασθενείς τον ίδιο βαθμό αντιδραστικότητας. Προβλήματα, εξάλλου, παρουσιάζουν

και οι προσμίξεις που τυχόν υπάρχουν στα φυσικά εκχυλίσματα των χορηγούμενων αλλεργιογόνων. Άλλοτε, πάλι, τα σκευάσματα έχουν διαφορετική ποσοτική σύσταση, και αυτό εξαρτάται όχι μόνον από την πρωτεολυτική δράση, που ενδεχομένως υπάρχει στο εκχύλισμα, αλλά και από την κατά εποχή διαφορετική ωρίμανση των γύρεων.

Στα παιδιά, ιδιαίτερο μειονέκτημα είναι η χορήγηση της ανοσοθεραπείας, ανά τακτά χρονικά διαστήματα, με τη μορφή υποδορίων ενέσεων, που απαιτεί καθορισμένες επισκέψεις και δημιουργεί επώδυνες εμπειρίες. Επιπλέον, η ενέσιμος απευαισθητοποίηση έχει προκαλέσει ακόμα και αναφυλακτικές αντιδράσεις, για τις οποίες χρειάστηκε χορήγηση αδρεναλίνης. Όλοι αυτοί οι λόγοι έχουν ενοχοποιηθεί για τη πλημμελή συμμόρφωση ορισμένων ασθενών με την ανοσοθεραπεία. Είναι επόμενο, συνεπώς, να αναζητηθούν άλλες οδοί για την απευαισθητοποίηση. Έτσι, σήμερα, στην Ευρώπη, έχει επικρατήσει η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία.

Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία

Η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία, χωρίς να είναι πλήρως διαλευκασμένοι οι μηχανισμοί δράσης της, έχει αποδειχθεί εξ' ίσου αποτελεσματική με την «κλασική» (ενέσιμη) απευαισθητοποίηση. Η αποτελεσματικότητά της έχει φανεί αφενός από συγκριτικές μελέτες, σε ασθενείς ευαισθητοποιημένους στη γύρη αγρωστωδών και της σημύδας, και αφετέρου από διπλές-τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες, που έδειξαν ότι η συμπτωματολογία των ασθενών και η ανάγκη να τους χορηγηθεί επιπλέον φάρμακο ήταν η ίδια και με τις δύο μεθόδους ανοσοθεραπείας.

Η υπογλώσσια απευαισθητοποίηση:

- είναι ανώδυνη
- δεν προκαλεί γενικευμένες αντιδράσεις, παρά μόνον σπανίως, ήπιο στοματικό καύσο ή γαστρεντερικά ενοχλήματα (δυσκοιλιότητα) ή κνίδωση,
- δεν απαιτεί ιατρικές επισκέψεις.

Έχει, ως εκ τούτου, αποκτήσει, πρόσφατα, μεγάλη δημοτικότητα, ικανοποιητική συμμόρφωση των ασθενών και σαφή προτίμηση λόγω της ασφάλειάς της.

Σήμερα, μετά από την αρχική περίοδο κριτικής και προβληματισμού, κυρίως για την αποτελεσματικότητά της, η υπογλώσσια απευαισθητοποίηση έχει κερδίσει έδαφος στην αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας και του άσθματος. Εφαρμόζεται και στην Ελλάδα.

ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΕ ΠΑΛΑΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**Ε. Λυκοπούλου****Προπρανολόλη για τα σοβαρά αιμαγγειώματα της βρεφικής ηλικίας**

Τα αιμαγγειώματα είναι οι πιο συχνοί όγκοι της βρεφικής ηλικίας. Παρά την αυτοπεριοριζόμενη πορεία τους, 10-20% των περιπτώσεων χρειάζονται συστηματική θεραπεία. Είναι οι περιπτώσεις των αιμαγγειωμάτων που με την εντόπιση τους εμποδίζουν κάποια ζωτική λειτουργία (όραση, αναπνοή) ή οδηγούν σε δυσμορφία (μύτη, αυτί), τα μεγάλα αιμαγγειώματα προσώπου καθώς και τα εξελκωμένα αιμαγγειώματα. Η από του στόματος χορήγηση κορτικοειδών είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για τα προβληματικά βρεφικά αιμαγγειώματα σε δόση 2-4mg/kg την ημέρα για 4-12 εβδομάδες και σταδιακή μείωση σε μερικούς μήνες (με ανταπόκριση 30%-84%). Άλλες θεραπευτικές επιλογές όπως η ιντερφερόνη α και η βινκριστίνη χρησιμοποιούνται λιγότερο λόγω τοξικότητας.

Ομάδα Γάλλων ερευνητών από το παιδιατρικό νοσοκομείο του Bordeaux ανακάλυψε τυχαία ότι η προπρανολόλη θεράπευσε αποτελεσματικά τα αιμαγγειώματα σε δύο παιδιά που έπαιρναν το φάρμακο για καρδιολογικές επιπλοκές ενώ ήταν σε θεραπεία με κορτικοειδή λόγω αιμαγγειωμάτων. Ο ένας από τους δύο πρώτους αυτούς ασθενείς ήταν βρέφος 1-μηνός με ταχέως αυξανόμενο αιμαγγειώμα προσώπου που παρουσίαζε οφθαλμολογικές επιπλοκές και τραχειο-οισοφαγική επέκταση παρά την από του στόματος θεραπεία με κορτιζόνη. Παρουσίασε όμως έντονη ταχυκαρδία και έτσι χρειάστηκε να του χορηγηθεί θεραπεία με προπρανολόλη. Επτά μέρες αργότερα, το αιμαγγειώμα ήταν σημαντικά μικρότερο. Έτσι η πρεδνιζολόνη διακόπηκε μέχρι την ηλικία των 4-μηνών, χωρίς υποτροπή του αιμαγγειώματος ενώ στην ηλικία των 9 μηνών το αιμαγγειώμα είχε υποχωρήσει (εικόνα 1).

Με δεδομένο την καλή θεραπευτική ανταπόκριση, επιπλέον 9 βρέφη με σοβαρά αιμαγγειώματα θεραπεύτηκαν με προπρανολόλη. Δύο από αυτά είχαν λάβει ήδη κορτικοειδή από το στόμα ενώ επτά δεν είχαν λάβει καμιά αγωγή. Η προπρανολόλη (2mg/kg/ημέρα) ξεκίνησε στην ηλικία των 2 μέχρι 4 μηνών και διακόπηκε στην ηλικία των 8 μέχρι 14 μηνών. Όλοι οι ασθενείς άρχισαν ν' ανταποκρίνονται σε 24 ώρες από την έναρξη της προπρανολόλης ενώ το χρώμα και το πάχος του αιμαγγειώματος παρουσίαζε συνεχή βελτίωση μέχρι η βλάβη να γίνει σχεδόν επίπεδη με υπολειμματικές τηλαγγει-

εκτασίες. Δεν υπήρξε επιδείνωση με τη διακοπή της προπρανολόλης.

Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης της προπρανολόλης (μη εκλεκτικός β-αναστολέας) στα βρεφικά αιμαγγειώματα είναι οι ακόλουθοι:

- α) μέσω τοπικής αγγειοσύσπασης
- β) λόγω μειωμένης παραγωγής των συνήθως αυξημένων στα αιμαγγειώματα, αγγειογενετικών παραγόντων VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας ανάπτυξης) και bFGF (βασικός ινοβλαστικός παράγοντα ανάπτυξης) και
- γ) λόγω αυξημένης απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών.

Μετά από 40 χρόνια κλινικής χρήσης των β-αναστολέων στα βρέφη δεν έχει αναφερθεί περίπτωση θανάτου ή σοβαρής καρδιαγγειακής νόσου σαν αποτέλεσμα της δράσης τους. Οι παρενέργειες τους περιλαμβάνουν παροδική βραδυκαρδία και υπόταση που επιβάλλουν στενή παρακολούθηση των ασθενών στην έναρξη της θεραπείας. Επίσης βρογχόσπασμος παρατηρείται σε ασθενείς με άσθμα ή υποκείμενη πνευμονική νόσο. Γι αυτό απαιτείται λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό με έμφαση σε ατοπία και άσθμα πριν την έναρξη της αγωγής. Τέλος οι β-αναστολείς μειώνουν τη λιπόλυση, τη γλυκογονόλυση και τη γλυκονεογένεση με αποτέλεσμα προδιάθεση για υπογλυκαιμία στη νεογνική περίοδο. Βέβαια τα περισσότερα παιδιά που θεραπεύονται για βρεφικά αιμαγγειώματα είναι μεγαλύτερα σε ηλικία και έχουν φυσιολογική λήψη τροφής με αποτέλεσμα να μην κινδυνεύουν σοβαρά από την εμφάνιση υπογλυκαιμίας.

Είναι πράγματι μια εξαιρετική τυχαία ανακάλυψη. Η χορήγηση κορτικοειδών υπήρξε η βασική θεραπεία για τα βρεφικά αιμαγγειώματα για δεκαετίες. Μια ασφαλέστερη, ευκολότερη και αποτελεσματικότερη θεραπεία ήταν αναγκαία και η προπρανολόλη φαίνεται να αποτελεί το νέο, πολλά υποσχόμενο, φαρμακευτικό παράγοντα. Συγκρινόμενη με τα κορτικοειδή έχει καλύτερη ανοχή, λιγότερες παρενέργειες και ταχύτερη δράση. Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη και ελπίζουμε να διαθέτουμε σύντομα τις αποδείξεις για τη χορήγηση των β-αναστολέων στα βρεφικά αιμαγγειώματα.

Ανταγωνιστής σεροτονίνης - η ονδανσετρόνη στη μείωση των εμέτων

Στις ΗΠΑ, η γαστρεντερίτιδα αποτελεί σε ετήσια βάση αιτία 1,5 εκατομμυρίου επισκέψεων στα ε-

πείγοντα και 200,000 εισαγωγών στο νοσοκομείο για ενδοφλέβια ενυδάτωση. Τα παιδιά με διάρροια και έμετο μπορούν γρήγορα να αφυδατωθούν και η ενυδάτωση τους από το στόμα είναι δύσκολη όταν συνεχίζουν τους εμέτους. Αν υπάρξει ασφαλής και αποτελεσματικός τρόπος ελέγχου των εμέτων η από του στόματος ενυδάτωση θα καταστεί ευκολότερη και αποτελεσματική.

Μελέτες προηγούμενων χρόνων έδειξαν κάποιο όφελος από τη χρήση παλαιότερων αντιεμετικών φαρμάκων όπως η υδροχλωρική προμεθαζίνη, η προχλωροπεραζίνη και η μετοκλοπραμίδη στην αντιμετώπιση των εμέτων που συνοδεύουν την οξεία γαστρεντερίτιδα. Η κλινική πράξη όμως συνέδεσε αυτά τα φάρμακα με υψηλό ποσοστό παρενεργειών όπως καταστολή και εξωπυραμидική συνδρομή. Γι' αυτούς τους λόγους πρακτικά καταργήθηκαν. Νεώτερα ωστόσο αντιεμετικά φάρμακα, όπως η ονδανσετρόνη, ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της σεροτονίνης (5-HT₃), μελετήθηκαν ευρέως εδώ και χρόνια για τον έλεγχο των εμέτων κυρίως στη χημειοθεραπεία και μετά από χειρουργικές επεμβάσεις (εικόνα 2). Πρόσφατα γίνεται απόπειρα να εισαχθούν στην αντιμετώπιση των εμέτων που συνοδεύουν την οξεία γαστρεντερίτιδα.

Η ασφάλεια της ονδανσετρόνης όπως αποδεικνύεται μετά από πολλές μελέτες είναι δεδομένη. Οι πιο συχνές παρενέργειες είναι κεφαλαλγία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πυρετός, καταβολή δυνάμεων. Οι παρενέργειες έχουν μικρότερη συχνότητα στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες. Μόνο σπάνια η ονδανσετρόνη συνοδεύεται με εξωπυραμидική συνδρομή και δεν έχει αναφερθεί σε παιδιά.

Σήμερα αναφέρεται ότι σε παιδιά με γαστρεντερίτιδα, μια εφάπαξ δόση ονδανσετρόνης από το στόμα μπορεί να μειώσει τα επεισόδια των εμέτων, ώστε χωρίς σοβαρές παρενέργειες να αποφύγουμε την παρεντερική χορήγηση υγρών και εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτό απόδειχθηκε σε τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη 215 παιδιών (6 μηνών-10 χρόνων) που αντιμετωπίστηκαν στα επείγοντα λόγω γαστρεντερίτιδας με ήπια έως μέτρια αφυδάτωση και τουλάχιστον ένα επεισόδιο μη χολώδους εμέτου. Οι ασθενείς που πήραν ονδανσετρόνη, συγκριτικά με την ομάδα του placebo έκαναν έμετο κατά την ενυδάτωση από το στόμα σε μικρότερο ποσοστό (14% vs 35%), είχαν λιγότερα επεισόδια εμέτων (μέσος αριθμός επεισοδίων ανά παιδί 0,18 vs 0,65), είχαν μεγαλύτερη πρόσληψη υγρών (239 vs 196 ml) και χρειάστηκαν θεραπεία με ενδοφλέβια υγρά σε



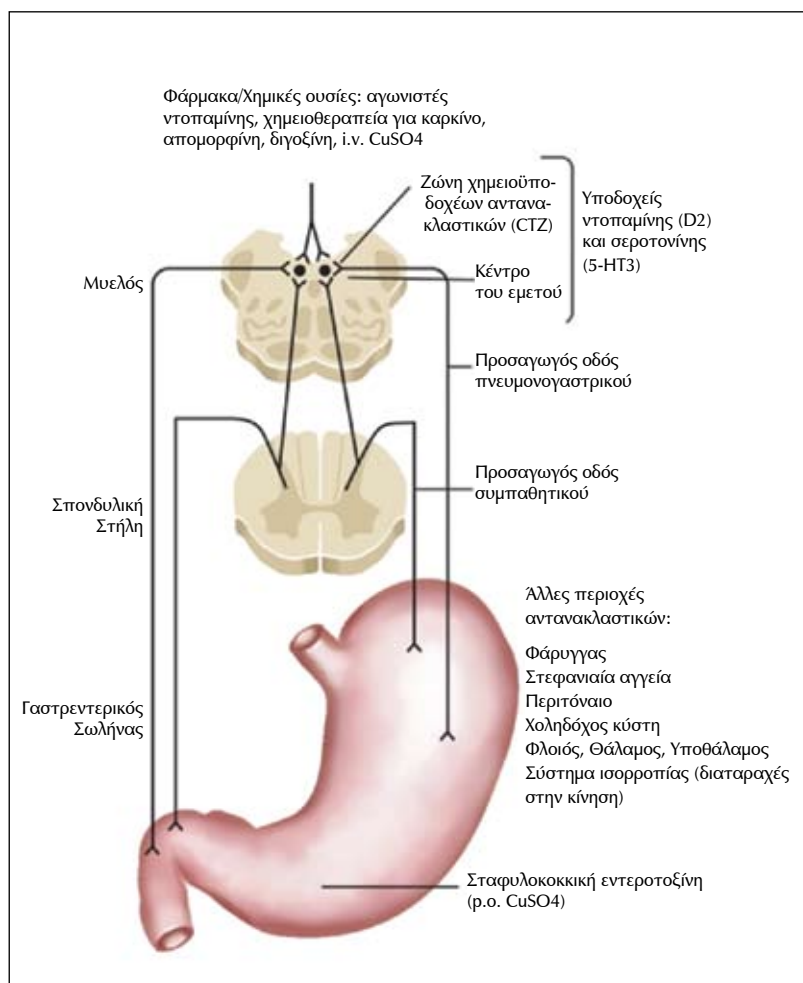
ΕΙΚΟΝΑ 1. Α. Το βρέφος σε ηλικία 9 εβδομάδων, μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων με πρεδνιζολόνη (3-5mg/kg), πριν τη θεραπεία με προπρανολόλη, Β. Το βρέφος σε ηλικία 10 εβδομάδων, 7 μέρες μετά την έναρξη θεραπείας με προπρανολόλη, (2mg/kg) ενώ η πρεδνιζολόνη είχε μειωθεί. Γ. Το βρέφος σε ηλικία 6 μηνών, ενώ συνεχίζει την αγωγή με προπρανολόλη 2mg/kg. Τα κορτικοειδή έχουν διακοπεί από την ηλικία των 2 μηνών. Δ. Το βρέφος σε ηλικία 9 μηνών. Το αιμαγγείωμα συνεχίζει να βελτιώνεται. Διακοπή προπρανολόλης.

μικρότερο ποσοστό (14% vs 31%).

Η εφάπαξ δόση της ονδανσετρόνης στις μελέτες αυτές ήταν:

- 2mg για παιδιά με βάρος 8 έως 15kg
- 4mg για παιδιά με βάρος > 15kg έως 30kg
- 8mg για παιδιά με βάρος > 30kg

Η πιο πρόσφατη μελέτη της βιβλιογραφίας (2008) περιλαμβάνει συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 11 προδρομικών μελετών που εκτιμούν τη χρησιμότητα των αντιεμετικών σε παιδιά με έμετο λόγω οξείας γαστρεντερίτιδας. Οι 6 από τις 11 μελέτες εστιάζονται στην ονδανσετρόνη, είναι οι πιο πρόσφατες και με την υψηλότερη



ποιότητα. Οι ερευνητές συστήνουν, με βάση τις υπόλοιπες 5 που εκτιμούν άλλα αντιεμετικά, αυτά να μη χρησιμοποιούνται σε εξωτερικούς ασθενείς με γαστρεντερίτιδα επειδή οι μελέτες αυτές είχαν χαμηλή ποιότητα μεθοδολογίας, μικρό μέγεθος και μη σταθερά αποτελέσματα. Οι μελέτες της ονδανσετρόνης περιέλαβαν 745 παιδιά με έμετο και κλινική διάγνωση γαστρεντερίτιδας. Στις περισσότερες από αυτές χορηγήθηκε μια δόση ονδανσετρόνης σε χάπι που διαλύθηκε στη γλώσσα των ασθενών. Στις λιγότερες το φάρμακο χορηγήθηκε IV σε μια δόση. Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν στα επείγοντα νοσοκομείων εκτός από μια που έγινε σε νοσοκομειακούς ασθενείς. Τα παιδιά που πήραν ονδανσετρόνη είχαν σημαντικά λιγότερους εμέτους (16.9% vs 37.8%), μειωμένη ενδοφλέβια χορήγηση υγρών (13.9% vs 33.9%) και λιγότερες, τις μισές, εισαγωγές στο νοσοκομείο (7.5% vs 14.6%) συγκριτικά με εκείνα που πήραν placebo.

Οι γιατροί έχουν αρχίσει πλέον να υιοθετούν την ονδανσετρόνη, σαν στρατηγική για να αποφεύγεται, σε παιδιά με εμέτους από οξεία γαστρεντερίτιδα, η IV ενυδάτωση και η εισαγωγή στο νοσοκομείο. Το 2002 στις ΗΠΑ σε 3.000.000 επισκέψεις πασχόντων παιδιών από γαστρεντερίτιδα, χρησιμοποιήθηκε η ονδανσετρόνη στη θεραπεία σε ποσοστό 0,53%. Το 2006 το ποσοστό αυτό αυξήθηκε σε 6,43%. Με δεδομένα τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των μελετών και τη διαθεσιμότητα του φαρμάκου από το στόμα που υπάρχει και σε σιρόπι (4mg/5ml), περιμένουμε την αυξανόμενη χρήση του στα επείγοντα.

Πρέπει να επισημάνουμε ότι μέχρι τώρα καμία από τις μελέτες της ονδανσετρόνης από το στόμα δεν περιελάμβανε ασθενείς πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Οπότε είναι σαφές ότι τα καλά αποτελέσματα των περιστατικών των επειγόντων δεν μπορούν να τύχουν ευρείας εφαρμογής σε πληθυσμό με η-

πιότερη γαστρεντερίτιδα. Κατά συνέπεια, προς το παρόν, η ονδανσετρόνη από το στόμα δεν πρέπει να συνοδεύει την από του στόματος ενυδάτωση στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Είναι γνωστό άλλωστε ότι οι γιατροί δεν επιτρέπεται να χορηγούν αντιεμετικά από το τηλέφωνο δηλαδή πριν αποκλείσουν με την κλινική εξέταση σοβαρότερα νοσήματα στα οποία ο έμετος είναι μέρος της κλινικής εικόνας.

Η ορθολογική χρήση της ονδανσετρόνης σε παιδιά με γαστρεντερίτιδα και εμέτους φαίνεται να προάγει την επιτυχή ενυδάτωση από το στόμα και να μειώνει την ανάγκη ενδοφλέβιας ενυδάτωσης και εισαγωγής στο νοσοκομείο.

Θεραπεία της ανθεκτικής νόσου Kawasaki

Δύο γενιές κλινικών και ερευνητών γιατρών έχουν έλθει αντιμέτωποι με το αίνιγμα της νόσου Kawasaki. Πώς μια νόσος φαίνεται να μοιάζει λοιμώδους χωρίς να έχει αποκαλυφθεί κάποιος αιτιολογικός παράγοντας; Να μοιάζει με αγγειίτιδα ανοσολογικής βάσης αλλά να μη θεραπεύεται εύκολα με κορτικοειδή; Να φαίνεται σαν καλοήγησ αυτοπεριοριζόμενη νόσος αλλά να είναι η κύρια αιτία επίκτητης καρδιακής νόσου στα παιδιά;

Κλινική εμπειρία από την Ιαπωνία συνέδεσε τις υψηλές δόσεις γ-σφαιρίνης με αποτελεσματικό έλεγχο της φλεγμονής και μείωση του κινδύνου για στεφανιαία ανευρύσματα. Τυχαίοποιημένες προδρομικές κλινικές μελέτες από τη δεκαετία του 1980 καθιέρωσαν την IV γ-σφαιρίνη σαν αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία στη μείωση των στεφανιαίων ανευρυσμάτων στο 3-5%. Η επιπλέον χορήγηση ασπιρίνης, αρχικά σε υψηλές δόσεις για την αντιφλεγμονώδη δράση της και στη συνέχεια σε μικρότερες για τον έλεγχο της υπερπηκτικότητας και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, αντιμετωπίζει τον κίνδυνο θρομβώσεων των στεφανιαίων αρτηριών. Αν και η γ-σφαιρίνη είναι αποτελεσματική στο 80% των ασθενών, η αντιμετώπιση των παιδιών που ανθίστανται στην αρχική θεραπεία παραμένει προβληματική. Ευρήματα πρόσφατων μελετών δείχνουν ότι η προσθήκη κορτικοειδών στην αρχική θεραπεία δε βελτιώνει την έκβαση αυτών των παιδιών.

Σήμερα είναι αποδεκτό ότι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF) έχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου, διότι προάγει την αγγειίτιδα και συμμετέχει ενεργά στο σχηματισμό των ανευρυσμάτων, καθώς η συγκέντρωση του στο αίμα είναι υψηλότερη στους ασθενείς με ανευρύσματα. Πρόσφατα αιτιολογικές θεραπευτικές επιλογές

που περιλαμβάνουν anti-TNF παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά στη θεραπεία της νόσου.

Από τα παιδιά με νόσο Kawasaki 10%-20% παρουσιάζουν επίμονο ή υποτροπιάζοντα πυρετό, ένδειξη ενεργού αγγειίτιδας, παρά την έγχυση 1^{ης} δόσης γ-σφαιρίνης. Οι ασθενείς αυτοί είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη στεφανιαίων ανευρυσμάτων και χρειάζονται επιπλέον θεραπεία η οποία περιλαμβάνει δεύτερη έγχυση γ-σφαιρίνης, μεγάλες δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης, αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (anti-TNF) όπως infliximab, κυκλοσπορίνη και πλασμαφαίρεση.

Η επισημάνση των ασθενών που πιθανόν είναι ανθεκτικοί στη γ-σφαιρίνη θα μπορούσε να διευκολύνει την επιλογή επιπρόσθετων θεραπειών έγκαιρα στην πορεία της νόσου. Αναδρομικές μελέτες αναφέρουν τα πρώιμα δημογραφικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά που εντοπίζουν τους ασθενείς οι οποίοι θα χρειαστούν περαιτέρω θεραπεία για ανθεκτική νόσο:

- νεαρή ηλικία (παιδιά <1 χρόνου)
- αρχική θεραπεία πριν την 4^η-5^η ημέρα της νόσου
- αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (>100mg/L)
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα και αυξημένη LDH
- αιμοπετάλια <300.000/mm²
- αυξημένες άωρες μορφές λευκών
- Na ορού <133mmol/L
- χαμηλή αλβουμίνη

Η ευαισθησία (73%) και η ειδικότητα (62-76%) αυτών των πολυπαραγοντικών αναλύσεων δεν είναι βέβαια επαρκείς για να στηρίξουν κλινικές αποφάσεις.

Οι ασθενείς που έχουν πυρετό 36 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης της γ-σφαιρίνης, συνήθως θεραπεύονται με 2η δόση γ-σφαιρίνης. Εφόσον δεν ανταποκριθούν και στη 2η δόση γ-σφαιρίνης ακολουθεί θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη. Η μεθυλπρεδνιζολόνη χορηγείται σε εφάπαξ IV έγχυση εντός 2-3 ωρών (30mg/kg την ημέρα). Η δόση επαναλαμβάνεται μέχρι 3 φορές ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς.

Στα παιδιά που, παρόλα αυτά, συνεχίζουν να έχουν ενδείξεις ενεργού αγγειίτιδας, πρέπει να χορηγηθεί αναστολέας του TNF-α. Σε αναδρομική μελέτη από τις ΗΠΑ 13 από 16 παιδιά με ανθεκτικό Kawasaki ανταποκρίθηκαν στην έγχυση με infliximab στην υποξεία φάση της νόσου. Καθώς πρόκειται για ανοσοκατασταλτικό φάρμακο με μεγαλύτερη βιολογική ημιζωή από τα κορτικοειδή είναι σημαντικό να αποκλειστούν, πριν τη χρήση

του, άλλες αιτίες πυρετού, ειδικά λοιμώξεις. Μέχρι ότου υπάρξουν συμπληρωματικά δεδομένα, θεραπεύουμε τα παιδιά με ανθεκτικό Kawasaki, αρχικά με δύο δόσεις γ-σφαιρίνης στη συνέχεια με 1-3 δόσεις ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης και τέλος με μία δόση infliximab 5 mg/kg. Προς το παρόν το infliximab αποτελεί φάρμακο δεύτερης γραμμής για τις περιπτώσεις της νόσου Kawasaki που είναι ανθεκτικές στην προτεινόμενη θεραπεία.

Επιπλέον κλινικές μελέτες χρειάζονται για να καθορίσουν τον τελικό ρόλο της anti-TNF θεραπείας στη νόσο Kawasaki, διότι αυτή η κατηγορία φαρμάκων φαίνεται να συγκεντρώνει τις μεγαλύτερες προσδοκίες για τη θεραπεία των ανθεκτικών περιπτώσεων λόγω της αποτελεσματικότητάς τους, της σχετικής ασφάλειας και της γρήγορης δράσης τους.

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

Αικ. Παπανικολάου: Οι συναισθηματικές και οι αγχώδεις διαταραχές οι οποίες αποτελούν ενδείξεις για φαρμακοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά αποτελούν συχνές διαταραχές σε γυναίκες της αναπαραγωγικής περιόδου. Ο κατά έτος επιπολασμός της κατάθλιψης υπολογίζεται στο 10-12% και των αγχωδών διαταραχών στο 20%, με τουλάχιστον διπλάσια αντιπροσώπευση των γυναικών σε σχέση με τους άντρες και με μέση ηλικία έναρξης κοντά στα 30 έτη που βρίσκεται μέσα στη συνήθη ηλικιακή περίοδο απόκτησης παιδιών. Ο επιπολασμός της κατάθλιψης στην περίοδο της κύησης φθάνει το 14% ενώ των αγχωδών διαταραχών το 21,9%. Με δεδομένο επίσης ότι οι μισές περίπου κυήσεις είναι μη προγραμματισμένες η ασφάλεια των αντικαταθλιπτικών στη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί μείζον θέμα δημόσιας υγείας.

Μελέτες γύρω από την ανεπαρκή αντιμετώπιση των γυναικών με συναισθηματική διαταραχή στη διάρκεια της εγκυμοσύνης πέρα από το ψηλό ποσοστό υποτροπής της διαταραχής έχουν υποδείξει και αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα στη μητέρα και το παιδί. Η ύπαρξη κατάθλιψης στη μητέρα συνδέεται με προωρότητα και καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου, χαμηλή βαθμολογία Apgar, προεκλαμψία, αυτόματη αποβολή, περιγεννητικές επιπλοκές, αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης του παιδιού μετά τη γέννηση. Οι μητέρες με κατάθλιψη είναι πιο πιθανό να υποβληθούν σε καισαρική τομή ή να δεχθούν επισκληρίδια αναισθησία. Επίσης πιο συχνά εμπλέκονται σε ανθυγιεινές συμπεριφορές όπως κάπνισμα ή λήψη αλκοόλ ή άλλων ουσιών. Το

15% των μη θεραπευόμενων εγκύων καταθλιπτικών γυναικών κάνουν απόπειρα αυτοκτονίας. Το 50-60% εξακολουθούν να υποφέρουν από κατάθλιψη κατά τη μεταγεννητική περίοδο με σημαντικές επιπτώσεις στην ομαλή ψυχοσυναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού. Συνεπώς υπάρχουν πολλοί λόγοι για τους οποίους θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι μείζονος σημασίας. Πόσο ασφαλή είναι λοιπόν τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα στην περίοδο της εγκυμοσύνης;

Τα φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης είναι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και άλλα νεώτερα φάρμακα (αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs), βουπροπιόνη κλπ). Αυτά που συχνότερα χορηγούνται πια είναι οι SSRIs και τα νεότερα φάρμακα γιατί έχουν λιγότερες παρενέργειες, είναι καλά ανεκτά, η λήψη ψηλών δόσεων δεν είναι θανατηφόρα και οι ασθενείς παρουσιάζουν γενικά καλή συμμόρφωση. Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης περνούν τον πλακούντα και κατά τη γαλουχία διηθούνται γρήγορα στο γάλα.

Έχουν μελετηθεί τριών τύπων επιπτώσεις από τη χρήση των αντικαταθλιπτικών στη διάρκεια της εγκυμοσύνης: επιπτώσεις στο έμβρυο, επιπτώσεις στο νεογέννητο, επιπτώσεις στη μητέρα.

A. Επιπτώσεις στο έμβρυο

Σε μια σειρά μελετών διερευνήθηκε η πιθανή σχέση αντικαταθλιπτικών και συγγενών ανωμαλιών. Τα ευρήματα είναι αμφιλεγόμενα. Ήδη από το 1996 η λήψη φλουοξετίνης πριν τις 25 εβδομάδες κύησης είχε συνδεθεί με αυξημένη παρουσία τριών ή περισσότερων ελασσόνων συγγενών ανωμαλιών όχι όμως με παρουσία μειζόνων ανωμαλιών. Ο μεγαλύτερος θόρυβος προκλήθηκε το 2003 όταν σε μελέτη της GSK η λήψη παροξετίνης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης συσχετίστηκε με κατά 2,2 φορές αύξηση των συγγενών ανωμαλιών και ιδιαίτερα των καρδιαγγειακών (διαμαρτίες του κοιλιακού και κοιλιακού διαφράγματος). Μία ακόμα μη δημοσιευμένη αναφορά που στάλθηκε στο FDA συνέδεε επίσης την παροξετίνη με κατά δύο φορές αύξηση των συγγενών καρδιαγγειακών ανωμαλιών. Έτσι το 2005 βγήκε από το FDA οδηγία σχετικά με τους κινδύνους αν και μικρούς που σχετίζονται με την παροξετίνη κατά την κύηση. Σε επόμενες μελέτες γύρω από τη λήψη παροξετίνης στο πρώτο τρίμηνο της κύησης βρέθηκε μικρή αύξηση του συνόλου των συγγενών

ανωμαλιών και μικρή αλλά όχι στατιστικά σημαντική αύξηση των ανωμαλιών του καρδιαγγειακού.

Όσον αφορά στους υπολοίπους SSRIs οι περισσότερες αναφορές δε συνδέουν τη λήψη τους κατά το πρώτο τρίμηνο με αύξηση των συγγενών ανωμαλιών. Σε μία όμως αναφορά του 2007 στο *New England Journal of Medicine* όπου επίσης δεν αναφερόταν αυξημένη επίπτωση συγγενών καρδιαγγειακών ανωμαλιών και των περισσότερων άλλων συγγενών ανωμαλιών περιγράφηκε συσχέτιση αλλά μικρός απόλυτος κίνδυνος συνοστέωσης, ανεγκεφαλίας και ομφαλοκήλης. Στο ίδιο τεύχος μια άλλη μελέτη δεν παρουσίασε μεν τα ίδια ευρήματα για το σύνολο των SSRIs αλλά στην ανάλυση ανά ουσία συσχετίστηκε η χρήση σερτραλίνης με αυξημένη πιθανότητα για ομφαλοκήλη και ανωμαλίες του κοιλιακού και κοιλιακού διαφράγματος ενώ η χρήση παροξετίνης με απόφραξη της εξωθητικής μοίρας της δεξιάς κοιλίας.

Η χρήση τρικυκλικών ή άλλων νεότερων αντικαταθλιπτικών κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν έχει αναφερθεί να συνδέεται με αύξηση των συγγενών ανωμαλιών.

Τέλος η λήψη αντικαταθλιπτικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ειδικότερα κατά το τρίτο τρίμηνο έχει συσχετιστεί σε κάποιες από τις μελέτες με προωρότητα, χαμηλό βάρος γέννησης, χαμηλό για την ηλικία κύησης βάρος, συχνότερες νοσηλείες του νεογνού στην εντατική.

Μία από τις πιο πρόσφατες μελέτες γύρω από τις επιδράσεις της αντικαταθλιπτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της κύησης είναι αυτή της Wisner (*American Journal of Psychiatry*, online ahead of print). Σε αυτή αναφέρεται ότι στις εγκύους γυναίκες που παρουσίαζαν κατάθλιψη και έπαιρναν αγωγή σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και σε αυτές που εμφάνιζαν κατάθλιψη και δεν έπαιρναν αγωγή πάνω από το 20% των παιδιών γεννήθηκαν πρόωρα, σε αντίθεση με τις εγκύους που έπαιρναν φαρμακευτική αγωγή για περιορισμένο χρονικό διάστημα (4% προωρότητα) και αυτές που δεν έπαιρναν αγωγή και δεν παρουσίαζαν κατάθλιψη (6% προωρότητα). Σε καμία ομάδα με κατάθλιψη είτε έπαιρνε αγωγή είτε όχι δεν καταγράφηκε αύξηση των ελασσόνων συγγενών ανωμαλιών, μειωμένη πρόσκτηση βάρους των γυναικών ή χαμηλό βάρος γέννησης των νεογνών.

B. Επιπτώσεις στο νεογέννητο και στη μετέπειτα ζωή του παιδιού

Οι ενήλικες που διακόπτουν την αγωγή με SSRIs

και SNRIs παρουσιάζουν συχνά σύνδρομο απόσυρσης (στερητικό σύνδρομο) που περιλαμβάνει ευερεθιστότητα, αϋπνία, ψυχική αστάθεια, τρόμο ακόμα και σπασμούς. Αντίστοιχα, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου 30% των νεογνών των οποίων η μητέρα είχε λάβει αγωγή με SSRIs και SNRIs παρουσιάζουν σύνδρομο απόσυρσης που περιλαμβάνει συμπτώματα από το ΚΝΣ, κινητικά, αναπνευστικά, και γαστρεντερικά συμπτώματα. Το νεογνό μπορεί λοιπόν να παρουσιάζει ευερεθιστότητα, αυξημένη κινητική δραστηριότητα, διαταραχές του ύπνου, αυξημένο μυϊκό τόνο, τρόμο, διαταραχές της σίτισης και μετεωρισμό, ήπια αναπνευστική δυσχέρεια, αδύναμο ή διάχυτο κλάμα, ενδοκρινολογικές και μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές της θερμορύθμισης. Τα συμπτώματα κατά κανόνα είναι ήπια και διαρκούν μέχρι δύο εβδομάδες, συνήθως όμως γύρω στις τρεις ημέρες. Τα πρόωρα νεογνά είναι πιο ευάλωτα στο σύνδρομο αυτό. Ένα σοβαρό σύνδρομο που περιλαμβάνει σπασμούς, αφυδάτωση, υπερβολική απώλεια βάρους, υπερπυρεξία είναι σπάνιο στα τελειόμηνα νεογνά. Δεν έχουν πάντως αναφερθεί θάνατοι που να οφείλονται στην έκθεση των νεογνών σε SSRIs.

Η αναπνευστική δυσχέρεια που έχει συσχετιστεί με τη λήψη SSRIs στο τρίτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να αποτελεί μέρος και της επίμονης πνευμονικής υπέρτασης του νεογνού. Η πνευμονική υπέρταση του νεογνού μετά από ενδομήτρια έκθεση σε SSRIs πρωτοπεριγράφηκε το 1996 μετά από χορήγηση φλουοξετίνης κατά το τελευταίο διάστημα της εγκυμοσύνης. Ακολούθησε το 2006 μια ευρύτερη μελέτη που συσχέτισε τη λήψη SSRIs μετά την 20ή εβδομάδα κύησης με 6πλασιασμό της πιθανότητας εμφάνισης πνευμονικής υπέρτασης του νεογνού. Δεν συνέβαινε το ίδιο με τη λήψη τους πριν την 20ή εβδομάδα καθώς και με τη λήψη άλλων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων οιαδήποτε στιγμή στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο απόλυτος κίνδυνος παρέμενε σχετικά χαμηλός, στο επίπεδο του 6-12‰.

Παρόλο που δεν έχει βρεθεί συσχέτιση πνευμονικής υπέρτασης και μη σεροτονινεργικών αντικαταθλιπτικών, παρουσιάζουν και αυτά τους δικούς τους κινδύνους. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ενέχουν το κίνδυνο καρδιοτοξικότητας στο έμβρυο και παρουσιάζουν επίσης σύνδρομο απόσυρσης. Για τη βενλαφαξίνη γνωρίζουμε ότι επίσης παρουσιάζει σύνδρομο απόσυρσης αλλά όπως και τα περισσότερα νεώτερα αντικαταθλιπτικά δεν

έχει επαρκώς μελετηθεί ως προς τις συνέπειές της μετά από προγεννητική έκθεση.

Λίγες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τις επιπτώσεις από τη χορήγηση SSRIs στη μητέρα στη διάρκεια της γαλουχίας. Οι SSRIs διηθούνται γρήγορα στο γάλα. Επιπλέον είναι πιθανό το νεογνό να έχει ανώριμη ηπατική και νεφρική λειτουργία και ανώριμο αιματοεγκεφαλικό φραγμό με αποτέλεσμα αυξημένη δίοδο των SSRIs στο ΚΝΣ. Νεογνά που εκτέθηκαν σε φλουοξετίνη και σιταλοπράμη παρουσίαζαν αυξημένο κλάμα, μειωμένο ύπνο, ευερεθιστότητα και γαστρεντερική δυσλειτουργία. Μικρότερες φαίνεται να είναι οι επιπτώσεις από την παροξετίνη και ακόμα λιγότερες από τη σερτραλίνη και φλουβοξαμίνη.

Οι μελέτες που αφορούν τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της χρήσης SSRIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι λιγοστές και προς το παρόν δεν έχουν αναφερθεί επιπτώσεις στην ψυχοκινητική ανάπτυξη του παιδιού κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής του.

Γ. Επιπτώσεις στη μητέρα

Πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο American Journal of Psychiatry αναφέρει ότι η έκθεση σε SSRIs κατά το τελευταίο διάστημα της κύησης σε σχέση με τη μη έκθεση έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο για υπέρταση της κύησης και προεκλαμψία (9% έναντι 19%). Δυστυχώς η μελέτη αυτή δε επιτρέπει να διαχωρίσει κανείς εάν το εύρημα αυτό σχετιζόταν με τη λήψη των φαρμάκων ή την υποκείμενη κατάθλιψη.

Συμπεράσματα

Η χρήση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελεί συχνό κλινικό δίλημμα. Λαμβάνοντας υπόψη τα υπάρχοντα δεδομένα από τις πιθανές επιπτώσεις της μη αντιμετωπιζόμενης κατάθλιψης από τη μια και τις πιθανές επιπτώσεις από τη χορήγηση αντικαταθλιπτικών από την άλλη, θα πρέπει ο ψυχίατρος σε συνεργασία με το γυναικολόγο και την ίδια την ασθενή να πάρουν αποφάσεις απόλυτα εξατομικευμένες.

Από την πλευρά του ο παιδίατρος που εξετάζει ένα νεογνό θα πρέπει πάντα να ρωτά για τη πιθανή λήψη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης και να έχει υπόψη του τις πιθανές επιπτώσεις στο νεογνό από την ενδομήτρια έκθεσή του σε αυτά με έμφαση κυρίως στο σύνδρομο απόσυρσης που είναι και το συχνότερα παρατηρούμενο.

ΑΜΕΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ

Ο. Παπαδάκη-Παπανδρέου: Η επιληπτική κρίση φανερώνει οξεία εγκεφαλική διαταραχή κατά την οποία υπάρχει υπέρμετρη και παροξυσμική εκπόλωση νευρώνων του εγκεφάλου και είναι συχνό σύμπτωμα στην παιδική και εφηβική ηλικία. Το 3- 5% των παιδιών και εφήβων κάτω της ηλικίας των 16 ετών θα παρουσιάσει τουλάχιστον μία κρίση σπασμών, το 50% των οποίων είναι πυρετικοί.

Ένα στα 100 παιδιά έχει επιληψία, η οποία είναι χρόνια νευρολογική νοσηρή διαταραχή. Χαρακτηρίζεται από συνεχόμενη τάση για εμφάνιση κρίσεων που έχουν πολλές αιτίες και ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις ανάλογα με την περιοχή του εγκεφάλου, όπου λαμβάνει χώρα η νευρωνική εκπόλωση. Κατατάσσονται σε εστιακές και γενικευμένες.

Ευτυχώς το 75% των επιληπτικών κρίσεων αυτοπεριορίζονται μέσα στα πρώτα 5 λεπτά. Το 20% διαρκεί περισσότερο από 10 λεπτά και το 5% πάνω από 30 λεπτά. Γενικώς η κρίση που δεν σταματά τα πρώτα 5-10 λεπτά, συνήθως δεν σταματά εύκολα και μπορεί να οδηγήσει σε επιληπτική κατάσταση.

- Παρατεταμένοι σπασμοί, που απαιτούν επείγουσα θεραπεία, ορίζονται οι σπασμοί που διαρκούν 5 λεπτά και περισσότερο.
- Σειρές σπασμών ορίζονται εκείνοι που εμφανίζονται ως 3 ή και περισσότεροι εντός μιας ώρας.
- Επιληπτική κατάσταση (status epilepticus) ορίζεται η κατάσταση εκείνη, κατά την οποία η επιληπτική κρίση ή μικρότερες επαναλαμβανόμενες κρίσεις διαρκούν 30 λεπτά και πλέον, χωρίς ανάκτηση των αισθήσεων στα μεσοδιαστήματα.

Η επιληπτική κατάσταση και οι παρατεταμένες κρίσεις σπασμών, προκαλούν πολλές και σημαντικές, συστηματικές διαταραχές.

Η αυξημένη έκκριση κατεχολαμινών δημιουργεί ταχυκαρδία, αρρυθμία, αρτηριακή υπέρταση, υπεργλυκαιμία, σπανιότατα καρδιακή κάμψη και πνευμονικό οίδημα. Οι σπασμοί των αναπνευστικών μυών οδηγούν σε υποαερισμό, υποξία και αναπνευστική οξέωση. Υπερπυρεξία, λευκοκυττάρωση και ραβδομυόλυση μπορεί να παρουσιαστούν επίσης. Βλάβη όμως υφίσταται και ο ίδιος ο εγκέφαλος. Από τους διεγερτικούς νευροδιαβιβαστές, η γλουταμίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Συνδέεται με τους υποδοχείς της N.M.D.A. (N. Methyl D Aspartate), τους ενεργοποιεί, συντελεί στο άνοιγμα των διαύλων Ca^{++} και Na^{+} , στην αύξηση ασβεστίου και

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.
BENZODIAZEPINES

Diazepam (Stedon 2ml/10mg)	0.1- 0.3mg/kg IV
Diazepam (Stesolid 5&10mg- Ορθό)	0.5mg/kg (μέγιστη δόση 20mg)
Midazolam (Dormicum 3ml/10 mg)	0.3mg/kg IV
Midazolam (Epistatus στοματική (ουλοπαρειική-buccal) ή ρινική χορήγηση 1ml/10mg)	0.5mg/kg (μέγιστη δόση 10mg)
Lorazepam (Tavor 1ml/4mg)	0.1mg/kg IV

νατρίου στον ενδοκυττάριο χώρο, την επίταση της εκπόλωσης των νευρώνων και επομένως στην παράταση των σπασμών.

Το αυξημένο ενδοκυττάριο Ca^{++} συμβάλλει στη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και στον κυτταρικό θάνατο. Θάνατος εγκεφαλικών κυττάρων οδηγεί σε νοητική καθυστέρηση ή και στον θάνατο. Πολλά παιδιά με παρατεταμένα επεισόδια επιληπτικών κρίσεων, παρουσιάζουν σοβαρά νοητικά και μαθησιακά προβλήματα.

Η γενικευμένη τονικο-κλονική κατάσταση αποτελεί την πλέον επείγουσα νευρολογική οντότητα, που σχετίζεται με σοβαρή νοσηρότητα (10-15%) και θνησιμότητα (3-15%) αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα και αποτελεσματικά. Υπολογίζονται 40-50 περιπτώσεις στα 100.000 άτομα κατά έτος, με συχνότερη εμφάνιση στα παιδιά, κάτω των 5 χρόνων.

Η ιδεώδης φαρμακευτική αγωγή για την άμεση αντιμετώπιση των σπασμών, πρέπει να είναι εύκολη στη χορήγηση, αποτελεσματική, ασφαλής και με μακρά αντιεπιληπτική δράση.

Οι βενζοδιαζεπίνες χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα ως φάρμακα πρώτης επιλογής στην άμεση αντιμετώπιση των επεισοδίων σπασμών και μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο σπίτι και στο ιατρείο (Πίνακας 1).

Γενικώς προτείνεται άμεσα η ενδοφλέβια χορήγηση Διαζεπάμης ή Λοραζεπάμης. Η λοραζεπάμη συνοδεύεται από μικρότερη αναπνευστική καταστολή και έχει μακρύτερη δράση έναντι της διαζεπάμης, η οποία επανακυκλοφορεί γρήγορα μετά την αρχική καθήλωσή της στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα τη σύντομη επανάληψη των κρίσεων σε 15-20 λεπτά.

Για τους λόγους αυτούς πολλά κέντρα προτιμούν την ενδοφλέβια χορήγηση της Λοραζεπάμης. Η ενδοφλέβια χορήγηση όμως, παρουσιάζει δυσκο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.
ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ BUCCAL ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗΣ

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	
• Ηλικία ασθενούς	• Δόση της buccal μιδαζολάμης
- Νεογνά ως 6 μηνών	- 0,30mg
- 6- 12 μηνών	- 2,5mg (0.25ml)
- 1- 4 ετών	- 5.0mg (0.5ml)
- 5- 9 ετών	- 7.5mg (0.75ml)
- 10 ετών και άνω	- 10.0mg (1.0ml)

λίες κυρίως εκτός του νοσοκομείου, ιδίως σε μικρά παιδιά, γι'αυτό και προτείνονται άλλοι τρόποι χορήγησης.

Η από το ορθό χορήγηση της Διαζεπάμης (Stesolid rectal 5,10mg) χρησιμοποιείται ευρέως και στη χώρα μας. Είναι αποτελεσματική στο 60- 80% των περιπτώσεων και ασφαλής, αλλά με κίνδυνο επανάληψης των σπασμών μετά από 15-20 λεπτά και αναπνευστική καταστολή.

Τα τελευταία 5 χρόνια χορηγείται η Μιδαζολάμη στο στόμα- ουλοπαρειά (Epistatus buccal solution) σε μεγάλο εύρος ηλικιών (σχήμα 1). Είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των οξέων επαναλαμβανόμενων επεισοδίων, 80% των οποίων ανταποκρίνεται στα πρώτα 10 λεπτά. Απορροφάται πολύ καλά, γιατί ο βλεννογόνος του στόματος όπως και του πρωκτού ομοιάζουν, έχουν το ίδιο pH και πλούσια αιμάτωση με άμεση απόδοση στη συστηματική κυκλοφορία και γιατί αποφεύγεται ο ενδιάμεσος μεταβολισμός. Φαρμακοκινητική μελέτη αποδεικνύει γρήγορη απορρόφηση και άμεση επίδραση στο ΚΝΣ, που καταγράφεται και στο εγκεφαλογράφημα.

Η κοινωνικά αποδεκτή, εύκολη χορήγηση (ακόμη και στο αναπηρικό αμαξίδιο) και η επιβεβαιωμέ-

Το Eristatus χορηγείται εξατομικευμένα σε περιπτώσεις επιληπτικής δραστηριότητας ή επαναλαμβανόμενων σπασμών



1 Ανοίξετε το μπουκάλι πιέζοντας το πώμα ασφαλείας και στρέφοντάς το αντίθετα από την φορά των δεικτών του ρολογιού. Εισάγετε τον δοσομετρική εντός του πώματος του μπουκαλιού με το έμβολο του δοσομετρική πιεσμένο πλήρως προς τα κάτω



2 Κρατώντας το μπουκάλι, γυρίστε το ανάποδα και τραβήξτε αργά το έμβολο του δοσομετρική μέχρι να αναρροφήσετε την δόση του φαρμάκου που συστασιογραφήθηκε



3 Στήριξτε το κεφάλι του ασθενούς. Κρατήστε το ηγούνη και εφαρμόστε ελαφρά πίεση στο κάτω χείλος τραβώντας το προς τα κάτω, όπως φαίνεται στην φωτογραφία



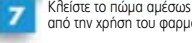
4 Εισάγετε τον δοσομετρική μεταξύ ούλων και παρείδ. Μην τοποθετείτε τον δοσομετρική μεταξύ των δοντιών του ασθενούς, για να αποφύγετε την πιθανότητα θραύσης του δοσομετρική



5 Χορηγείστε αργά την μισή ποσότητα του φαρμάκου πιέζοντας τον δοσομετρική προς τα κάτω. Επαναλάβετε την διαδικασία στην άλλη πλευρά



6 Το Eristatus μπορεί να χορηγηθεί και ενδορινικά με την χορήγηση μισής δόσης σε κάθε ρουθούνη



7 Κλείστε το πώμα αμέσως μετά από την χρήση του φαρμάκου

Επιληπτικές κρίσεις (Γενικευμένες)
Σε περίπτωση που δείτε κάποιον να έχει επιληπτική κρίση θα πρέπει:

- Να παραμείνετε ψύχραιμοι
- Να μείνετε δίπλα στον ασθενή
- Μετακινήστε καρέκλες και άλλα αντικείμενα μακριά τους για να αποφύγετε τον τραυματισμό
- Εάν είναι εφικτό, τοποθετήστε κάτι μαλακό όπως ένα μαξιλάρι κάτω από το κεφάλι τους
- Καθισκούμαστε τον ασθενή κατά την διάρκεια της κρίσης αργά όταν αυτή τελειώσει
- ΜΗΝ προσπαθήσετε να σταματήσετε την κρίση ή να συγκρατήσετε τον ασθενή
- ΜΗΝ τοποθετήτε τίποτα στο στόμα του ασθενούς
- Παραμείνετε με τον ασθενή μέχρι την λήξη της κρίσης και προσπαθήστε να τον τοποθετήσετε σε στάση ανάντης όπως φαίνεται στις φωτογραφίες



Υπάρχει ανάγκη να καλέσετε ασθενοφόρο ή ιατρική βοήθεια εάν:

- Η κρίση διαρκεί περισσότερο από το σύνθετο για τον συγκεκριμένο ασθενή
- Ο ασθενής έχει επαναλαμβανόμενες κρίσεις
- Ο ασθενής έχει τραυματιστεί
- Ο ασθενής αργεί να αναρρώσει
- Ο ασθενής έχει υποστεί κρίση σε θάλασσα ή πισίνα

ΣΧΗΜΑ 1. Τρόπος χορήγησης της μιδαζολαμης στο στομα (buccal) ή στη μυτη και γενικές οδηγίες αντιμετώπισης επιληπτικών κρίσεων.

νη αποτελεσματικότητα, καταξιώνει την από του στόματος χορήγηση της Μιδαζολάμης στους γονείς, ασθενείς, θεραπευτές και ιατρούς (πίνακας 2). Η ενδορινική χορήγηση της Μιδαζολάμης εφαρμόζεται στη θεραπεία οξέων κρίσεων σπασμών αλλά υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε προοπτικές μελέτες. Φαίνεται να ελέγχει τους σπασμούς μετά από 15 περίπου λεπτά, μόνο, όμως σε 10 από τα 20 παιδιά.

Μελέτες τη φέρνουν αποτελεσματικότερη στους πυρετικούς σπασμούς (23 από τους 26 ασθενείς) τόσο όσο και η ενδοφλέβια διαζεπάμη. Η θεραπευτική αποτυχία της ρινικής χορήγησης αυξάνει με τη λοίμωξη των ανωτέρων αναπνευστικών οδών, πιθανότατα λόγω ερεθισμού του ρινικού βλεννογόνου αλλά και των στενών ρινικών κοιλοτήτων. Έτσι δεν έχει βρει ευρεία εφαρμογή κυρίως σε μικρά παιδιά. Η μιδαζολάμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και υπογλώσσια.

Στον πίνακα 3 παρατίθενται τα αποτελέσματα των συγκριτικών κλινικών μελετών χορήγησης Διαζεπάμης από το ορθό (rectal) και Μιδαζολάμης στο στόμα (buccal), (Lancet 1999, Lancet 2005).

Σε παιδιά και εφήβους κάτω των 16 χρόνων, αν η κρίση επιμένει πάνω από 10 λεπτά, μπορεί να χορηγηθεί και δεύτερη δόση με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν παρουσιάζει αναπνευστική καταστολή και βέβαια γίνεται άμεση μεταφορά του στο νοσοκομείο. Τρίτη δόση δεν πρέπει να χορηγηθεί πριν τις 6 ώρες. Αντίδοτο επί υπερδοσολογίας είναι το Flumazenil (0.2mg/kg).

Συμπερασματικά

Όπως φαίνεται στον πίνακα 3 ο μέσος κορεσμός οξυγόνου είναι ικανοποιητικός (97%) και στα δύο φάρμακα.

Και τα δύο φάρμακα μείωσαν ελαφρά τη διαστολική αρτηριακή πίεση.

Η buccal μιδαζολάμη είναι εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική με την rectal διαζεπάμη στην οξεία θεραπεία των σπασμών.

Η ευκολία χορήγησης ακόμη και όταν οι γνάθοι είναι ερμητικά κλειστοί, η ακριβής δοσομετρική χορήγηση μεταξύ των ούλων και η κοινωνικά αποδεκτή εφαρμογή της, οδηγεί στην ευρεία προτίμησή της από τους ασθενείς, τους γονείς και τους νοσηλευτές.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΔΙΑΖΕΠΑΜΗΣ
ΑΠΟ ΤΟ ΟΡΘΟ ΚΑΙ ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗΣ ΣΤΟ ΣΤΟΜΑ

	ΔΙΑΖΕΠΑΜΗ (Stesolid Rectal)	ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ [στο στόμα- ουλοπαρειά (buccal)]
Κορεσμός οξυγόνου	97% (96-98)	97% (96-98)
Αρτηριακή πίεση	Ελαφρά μείωση	Ελαφρά μείωση
Ασφάλεια	Ασφαλής	Ασφαλής
Αποτελεσματικότητα	60-80%	80% τα πρώτα 10 λεπτά
Τρόπος χορήγησης	Ορθό	Ουλοπαρειά: Εύκολη χορήγηση, κοινωνικά αποδεκτή (ασθενείς, γονείς, φροντιστές, ιατροί) ακόμα και όταν οι γνάθοι είναι ερμητικά κλειστοί, ακριβής δοσολογία
Επανεμφάνιση κρίσεων στη 1 ώρα	Συχνή μετά από 15-20'	Σπάνια
Ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι	Όχι
Χρόνος ανταπόκρισης	15 λεπτά (5-31')	8 λεπτά (2-20')
Διάρκεια καταστολής	Μέχρι 24 ώρες	Λίγες μόνο ώρες (αποφυγή Erythromycin ή Cimetidine)
Ρυθμός αποβολής	Αργός	Αποβάλλεται γρήγορα, χρόνος ημίσειας ζωής στα παιδιά 1,5 ώρα
Επίπεδα στο πλάσμα	Χαμηλά (Υποτροπή σπασμών)	Υψηλά (Παραμένει στο πλάσμα στην υδατοδιαλυτή μορφή της, προλαμβάνοντας υποτροπή σπασμών)

Λιγότεροι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με buccal μιδαζολάμη επανεμφάνισαν σπασμούς εντός μίας ώρας, έναντι εκείνων που αντιμετωπίστηκαν με rectal διαζεπάμη και επομένως στην ομάδα της μιδαζολάμης, λιγότεροι ασθενείς χρειάστηκε να λάβουν και άλλη αγωγή.

Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες στη διάρκεια των μελετών και στις δύο ομάδες θεραπείας.

Μέσος χρόνος ανταπόκρισης σε buccal μιδαζολάμη τα 8 λεπτά (2- 20 λεπτά) και rectal διαζεπάμης 15 λεπτά (5- 31 λεπτά).

Η buccal μιδαζολάμη δρα ταχύτερα όταν χορηγηθεί τα πέντε πρώτα λεπτά από την έναρξη των σπασμών.

Η διάρκεια καταστολής του ασθενούς είναι λίγες μόνο ώρες στη μιδαζολάμη ενώ στη διαζεπάμη μέχρι και 24 ώρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Δ. ΧΑΤΖΗΣ

Aarons DW, Gandhi TK. Incorrect allergy injections: allergists' experiences and recommendations for prevention J Allergy Clin Immunol 2003; 113:1117 – 1121.

Abramoson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma Cochrane Database Syst Review 4 CD 001186, 2003.

Allergen immunotherapy: a practiceparameter AAAAI and ACAAI Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90:10 40.

Bousquet J. Pro-immunotherapy is clinically indicated in the management of allergic asthma Am J Crit Care Med 2001; 164:2139 – 2142.

Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis Cochrane Database Syst Review, 2007.

Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy J Allergy Clin Immunol 2003; 113:437 - 446.

Kuehr J, Brauburger J, Zielsen S, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis J Allergy Clin Immunol 2002; 109:274 - 280.

Moller C, Degregor S, Ferdousi HA, et al. pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal conjunctivitis (the PAT-study)

- J Allergy Clin Immunol 2002; 109:251 – 256.
- Nelson HS. The use of standardized extracts in Nelson HS Immunotherapy Nelson HS Immunotherapy for inhalant allergens. Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al eds Allergy Principles and Practices, 6th Ed Baltimore, Mosby, 1455 – 1473, 2003
- Nelson HS. Advances in upper airway diseases and allergic immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:635 – 642.
- Norman PS. Immunotherapy 1999 – 2004 J Allergy Clin Immunol. 2004; 113:1013 – 1023.
- Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. mechanisms of immunotherapy J Allergy Clin Immunol. 2004; 113:1025 – 1034.
- E. ΛΥΚΟΠΟΥΛΟΥ
- Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, et al. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. Arch Dermatol 2001; 137:1208-13.
- Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. Pediatrics 2008; 122:360
- Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions: proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, Pediatr Dermatol 2005; 22:383-406.
- Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med 358: 2649, June 12, 2008
- Sommers Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. In Vitro Cell Dev Biol Anim 2002; 38:298-304.
- DeCamp LS, Byerley JS, Doshi N, et al. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis, a systematic review and meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008; 162:858 – 865.
- Freedman SB, Adler M, Seshadri R et al. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. N Engl J Med. 2006 Apr 20; 354(16):1698-705
- Ramsook C, Sahagan -Carreon I et al. A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. Ann Emerg Med 2002; 39:397-03
- Reeves J, Shannon MW, Fleisher GR. Ondansetron decreases vomiting associated with acute gastroenteritis: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2002; 109:e62
- Roslund G, Hepps TS, et al. The role of oral ondansetron in children with vomiting as a result of acute gastritis/gastroenteritis who have failed oral rehydration therapy: a randomized controlled trial. Ann Emerg med 2008; 52:22-9.
- Schutz J, Babl FE, Sheriff N, Borland M. Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT). J Paediatr Child Health. 2008 Oct; 44(10):560-3. Epub 2008 Jun 18.
- Stork CM, Brown KM, Reilly TH, et al. Emergency department treatment of viral gastritis using intravenous ondansetron or dexamethasone in children. Acad Emerg Med. 2006; 13:1027 – 1033
- World Health Organization. Clinical management of acute diarrhoea. WHO/Unicef joint statement. Available at http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/who_fch_cah_04_7/en/index.html. Accessed January 15, 2009.
- Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. J Pediatr. 2005 May; 146(5):662-7.
- Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. J Pediatr. 2008 Dec; 153(6):833-8.
- Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, et al. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. Arch Dis Child 2008; 93:142-6.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young Pediatrics 2004; Vol. 114 No. 6:1708-1733
- Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Pediatric Heart Network Investigators: Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. N Engl J Med 2007; 356:663-75.
- Oishi T, Fujieda M, Shiraishi T, Ono M, et al. Infliximab treatment for refractory kawasaki disease with coronary artery aneurysm. Circ J. 2008; 72:850–2.
- Saji T, Kemmotsu Y. Infliximab for Kawasaki syndrome. J Pediatr. 2006 Sep; 149(3):426
- Stenbog EV, Windelborg B, Horlyck A, Herlin T. The effect of TNFalpha blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. Scand J Rheumatol. 2006; 35:318–21.
- A. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ
- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen S, et al. Use of selective

- serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356:26 2684-2692.
- Bonari L, Pinto N, Ahn E et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2004; 49:11 726-735.
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354:6 579-587.
- Cole JA, Ephross SA, Cosmatos I Walker AM. Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007; 16:1075-1085.
- Davis R, Rubanowice BS, McPhillips H, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007; 16:1086-1094.
- Louik C, Lin AE, Werler MM et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356:26 2675-2683.
- Moses-Koklo EL, Bogen D, Perel J, et al. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. *JAMA*. 2005; 293:19 2372-2383.
- Toh S, Mitchell A, Louik C et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of gestational hypertension. *Am. J. Psychiatry* 2009; 166:3 320-328.
- Wisner KL, Sit DKY, Hanusa BH et al. Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonates outcomes. Online ahead of print March 15,2009.
- O. ΠΑΠΑΔΑΚΗ-ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ
- Scott RC, Besag FM, Nevill BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353:623-26.
- McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children : a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:205-210.
- Scott RC, Surtees RA, Nevill BG. Status epilepticus: pathophysiology, epidemiology, and outcomes. *Arch Dis Child* 1998; 79:73- 77.
- Appleton R, Martland T, Phillips B. Drug management for acute tonic- clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4:CD001905.
- Cureshi A, Wassmer E, Davis P, Berry K, Whitehouse WP. Comparative audit of intravenous lorazepam and diazepam in the emergency treatment of convulsive status epilepticus in children. *Seizure* 2000; 11:141- 14.
- Aldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out- of- hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345:631- 37.
- Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37:682- 88.
- Knudsen FU. Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children. *Arch Dis Child* 1979; 54:855- 57.
- Hoppu K, Santavuori P. Diazepam rectal solution for home treatment of acute seizures in children. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70:369- 72.
- Dieckmann RA. Rectal diazepam for prehospital pediatric status epilepticus. *Ann Emerg Med* 1994; 23:216- 24.
- Norris E, Marzouk O, Nunn A, McIntyre J, Choonara I. Respiratory depression in children receiving diazepam for acute seizures: a prospective study. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:340-43.
- Conroy S, Morton R, Dixon H, Porter A, Choonara I. A prospective study of intranasal midazolam for children with acute seizures. *Paediatr Perinat Drug Ther* 2000; 4:52- 57.
- Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrytzer T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomized study. *BMJ* 2000; 321:83- 86.
- O' Regan ME, Brown JK, Clarke M. Nasal rather than rectal benzodiazepines in the management of acute childhood seizures? *Dev Med Child Neurol* 1996; 38:1037- 45.
- Jeannet PY, Roulet E, Maeder- Ingvar M, Gehri M, Jutzi A, Deonnar T. Home and hospital treatment of acute seizures in children with nasal midazolam. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3:73- 74.
- Fisgin T, Gurer Y, Tezic T, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsion in children : prospective randomized study. *J Child Neurol* 2002; 17:123- 126.
- Scott RC, Besag FM, Boyd SG, Berry D, Nevill BG. Buccal absorption of midazolam: Pharmacokinetics and EEG pharmacodynamics. *Epilepsia* 1998; 39:290- 294.
- Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R,

- Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party. Arch Dis Child 2000; 83:415- 19.
- Kutlu NO, Dogrul M, Yakinci C, Soylu H. Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in children. Brain Dev 2003; 25:275- 78.
- Lahat E, Goldman M, Barr J, Eshel G, Berkovich M. Intranasal midazolam for childhood seizures. Lancet 1998; 352:620.
- Rey E, Treluyer JM, Pons G. Pharmacokinetic optimization of benzodiazepine therapy for acute seizures. Focus on delivery routes. Clin Pharmacokinet 1999; 36:409- 24.
- Sykes RM, Okonofua JA. Rectal diazepam solution in the treatment of convulsion in the children's emergency room. Ann Trop Pediatr 1988; 8:259- 61.
- Geldner G, Hubmann M, Knoll R, Jacobi K. Comparison between three transmucosal routes of administration of midazolam in children. Paediatric Anaesthesia 1997; 7:103- 09.
- Chattopadhyay A, Morris B, Blackburn L, Wassmer E, Whitehouse W. Buccal midazolam and rectal diazepam for epilepsy. Lancet 1999; 353:17- 98.
- Seigler RS. The administration of rectal diazepam for acute management of seizures. J Emerg Med 1990; 8:155- 59.
- Wallace SJ. Nasal benzodiazepines for management of acute childhood seizures; Lancet 1997; 349:222.
- Scheepers M, Comish S, Cordes L, Clough P, Scheepers B. Buccal midazolam and rectal diazepam for epilepsy. Lancet 1999; 353:1797- 98.
- Schwagmeier R, Alincic S, Striebel HW. Midazolam pharmacokinetics following intravenous and buccal administration. Br J Clin Pharmacol 1998; 46:203- 06.