

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΙ ΔΙΑΛΟΓΟΙ

### Θεραπευτική προσέγγιση αναπνευστικού συριγμού στην προσχολική ηλικία

Χ.ΜΠΑΚΟΥΛΑ, Π. ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΠΟΥΛΟΥ - ΓΑΡΤΑΓΑΝΗ, Α. ΚΑΔΙΤΗΣ, Α. ΞΑΪΔΑΡΑ

**Χ.Μπακούλα:** Φίλες και φίλοι,

Από φέτος αρχίζουμε μια νέα μορφή συζήτησης μεταξύ γενικών και ειδικών παιδιάτρων για συνήθη προβλήματα κλινικής πράξης. Σκοπός μας είναι η σε βάθος συζήτηση θεραπευτικών παρεμβάσεων που είναι αμφιλεγόμενες.

Σήμερα θα κουβεντιάσουμε για τον αναπνευστικό συριγμό στη βρεφική και νηπιακή ηλικία δηλαδή την προσχολική ηλικία. Είναι συχνός, βασιανιστικός για παιδιά και οικογένεια, κουραστικός για τους παιδιάτρους και προκαλεί διάχυτη ένταση και ερωτήματα γιατί αναφέρονται «βεβαρυμένες» έννοιες όπως άσθμα, βήχας, δύσπνοια, κορτιζόνη και κυρίως ανησυχία για το μέλλον.

Οι ειδικοί αντιπροσωπεύονται από την κ. Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη, γνωστή πολύτιμη Πολυτίμη και τον κ. Καδίτη νέο, αλλά πολλά υποσχόμενο. Οι γενικοί παιδιάτροι αντιπροσωπεύονται από εμένα και την κ. Ξαϊδάρα, έμπειροι τόσο ώστε να είμαστε αρκετά δύσπιστοι στη γνώμη των ειδικών. Η μορφή της συζήτησης θα είναι όντως διαλεκτική με απαντήσεις των ειδικών σε συγκεκριμένα ερωτήματα των γενικών παιδιάτρων.

**Παιδιάτρος (Π). Τι εννοούμε με τον όρο «συριγμός»; Η απουσία συριγμού αποκλείει την ύπαρξη απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών;**

**Ειδικός (Ε).** Συριγμός είναι ο ήχος ο οποίος παράγεται κατά την εκπνοή από την τυρβώδη ροή του αέρα στην τραχεία και στους βρόγχους εξαιτίας ελάττωσης της διαμέτρου του αυλού τους από βρογχόσπασμο, οίδημα του τοιχώματος ή συσσώρευση βλέννας ή νεκρωμένων επιθηλιακών κυττάρων (εικόνα 1). Αποτελεί το χαρακτηριστικότερο σημείο απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών και απα-

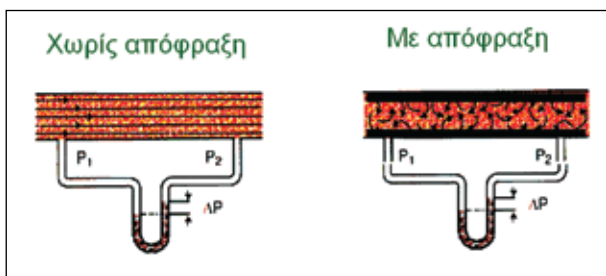
ντάται σε καταστάσεις όπως το βρογχικό άσθμα και η οξεία βρογχιολίτιδα.

Όμως η απουσία συριγμού δεν αποκλείει την ύπαρξη απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών. Στο επίπεδο των βρογχολίων η συνολική επιφάνεια διατομής του βρογχικού δένδρου είναι πολύ μεγάλη και οι ταχύτητες των μορίων του αέρα πολύ μικρές (εικόνα 2). Επομένως, σε παιδιά με υποτροπιάζοντα επεισόδια ξηρού νυκτερινού βήχα και με χρόνια φλεγμονή εντοπιζόμενη κυρίως στους μικρούς αεραγωγούς είναι δυνατόν να μην ανιχνεύεται εκπνευστικός συριγμός κατά την ακρόαση και έτσι να τους αποδίδεται η διάγνωση της υποτροπιάζουσας λαρυγγίτιδας (εικόνα 1, 2) (Mochizuki 2005).

**Π. Πώς ορίζεται το άσθμα;**

**Ε.** Το άσθμα είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος με διαλείποντα συμπτώματα και βρογχική υπερανπητικότητα σε ποικίλα ερεθίσματα, η οποία προκαλεί απόφραξη των κατώτερων αεραγωγών, συνήθως αναστρέψιμη, αυτόματα ή μετά χορήγηση βρογχοδιασταλτικών (National Heart Lung and Blood Institute 2007).

Διάγνωση του άσθματος μπορεί να γίνει σε παιδιά σχολικής ηλικίας και ενήλικες. Αντιθέτως, στα παιδιά προσχολικής ηλικίας υπάρχει αδυναμία ελέγχου της βρογχικής υπερανπητικότητας και ως επί το πλείστον της πνευμονικής λειτουργίας. Δηλαδή καλό είναι να αποφεύγεται ο όρος άσθμα στην προσχολική ηλικία ή τουλάχιστον να είμαστε επιφυλακτικοί στη χρήση του. Πρέπει επομένως να συνεκτιμώνται και άλλοι παράγοντες όπως κληρονομικότητα, αλλεργικό υπόστρωμα, ανταπόκριση στα βρογχοδιασταλτικά προκειμένου να αποφασισθεί εάν ένα παιδί προσχολικής ηλικίας είναι ή υπάρχει κίνδυνος να γίνει ασθματικό.

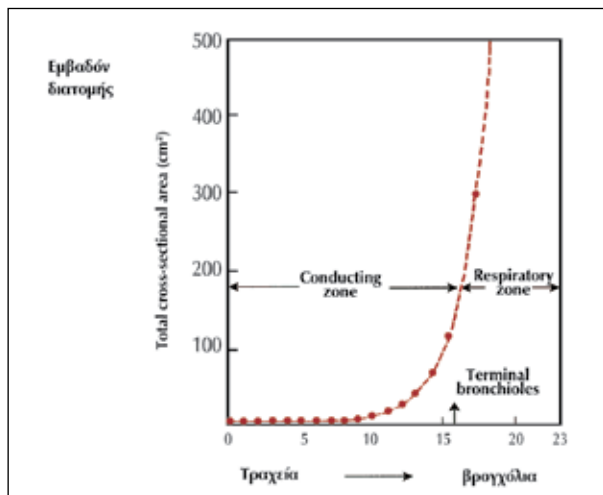


**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Τυρβώδης ροή του αέρα στον αυλό μειωμένης διαμέτρου.

**Π. Ποια είναι η κλινική σημασία και η πρόγνωση του υποτροπιάζοντος συριγμού στην προσχολική ηλικία;**

Ε. Επειδή τα πρώτα συμπτώματα του βρογχικού άσθματος συχνά εμφανίζονται πριν από τη συμπλήρωση του βου έτους της ζωής (Yunginger 1992), τίθεται πολλές φορές το ερώτημα εάν παιδιά προσχολικής ηλικίας με επεισόδια βήχα και συριγμού θα πρέπει να λαμβάνουν αντιασθματική αγωγή. Η απάντηση στο ερώτημα αυτό απαιτεί γνώση πρόσφατων επιδημιολογικών δεδομένων σχετικών με τη φυσική πορεία των επεισοδίων εκπνευστικού συριγμού που εμφανίζονται στα πέντε πρώτα χρόνια της ζωής.

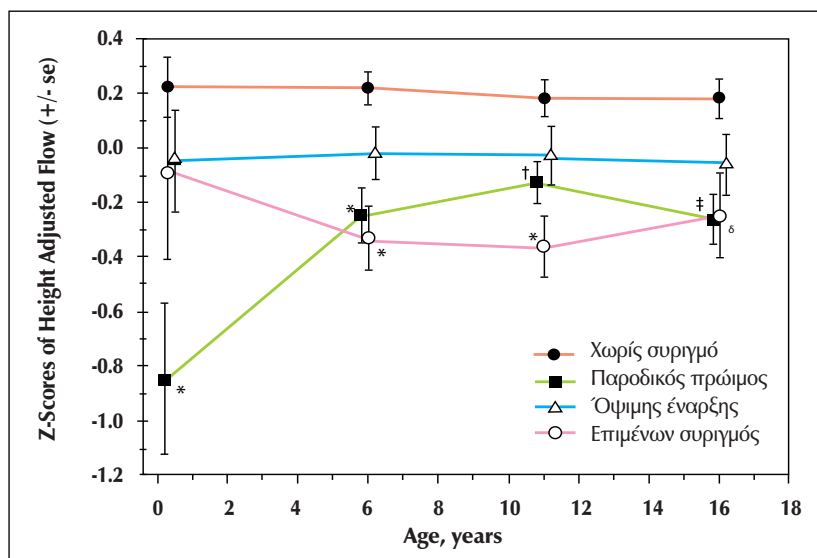
Μεγάλη, πανελλήνια, διαχρονική μελέτη από την Κλινική μας έδειξε ότι το 75% των παιδιών και των εφήβων με άσθμα εμφάνισαν τα πρώτα τους συμπτώματα πριν το 7ο έτος της ζωής (Bacourouliou 2008). Επιπλέον το 60% των παιδιών της μελέτης με άσθμα κατά την προσχολική ηλικία ήταν ασυμπτωματικά στο 7ο έτος της ζωής τους.



**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Στο επίπεδο των βρογχιολίων η συνολική επιφάνεια διατομής του βρογχικού δέντρου είναι πολύ μεγάλη και οι ταχύτητες των μορίων του αέρα πολύ μικρές.

Δηλαδή, ενώ το άσθμα ως νόσος ξεκινά στα πρώτα έτη της ζωής, η πλειονότητα των παιδιών με συμπτώματα ασθματικού τύπου κατά την προσχολική ηλικία δε θα συνεχίσουν να έχουν συμπτώματα άσθματος όταν μεγαλώσουν. Τα αποτελέσματα της πανελληνίας έρευνας συμφωνούν με τα συμπεράσματα μεγάλης διαχρονικής επιδημιολογικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε στην Tucson (Arizona) των ΗΠΑ:

1) Παιδιά χωρίς χαρακτηριστικά ατοπίας και με ε-



**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Παιδιά με επιμένοντα συριγμό που ξεκίνησε πριν το 3ο έτος της ζωής και συνεχίστηκε μέχρι και το 6ο έτος καθώς και με χαρακτηριστικά ατοπίας έχουν ως ομάδα μικρότερες τιμές αναπνευστικής λειτουργίας συγκρινόμενα με τα φυσιολογικά παιδιά.

πεισόδια συριγμού από το 1ο έως το 3ο έτος της ζωής (παροδικός συριγμός) πιστεύεται ότι έχουν αεραγωγούς μικρότερης διαμέτρου συγγενώς με αποτέλεσμα ευκολότερα να εμφανίζουν επεισόδια απόφραξης του βρογχικού δένδρου με αφορμή ιογενείς λοιμώξεις. Με την πάροδο της ηλικίας και τη σωματική αύξηση, το εύρος των αεραγωγών αυξάνεται και τα παιδιά απαλλάσσονται και από τα επεισόδια συριγμού.

- 2) Παιδιά με συμπτώματα απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών που επιμένουν μέχρι και την ηλικία των 6 ετών έχουν υψηλή πιθανότητα εμφάνισης επεισοδίων συριγμού και στις ηλικίες από 8 έως 16 ετών (Martinez 1995, Morgan 2005). Το πρώτο επεισόδιο συριγμού στα παιδιά αυτά μπορεί να εμφανισθεί είτε πριν το 3ο έτος της ζωής (επιμένων συριγμός) ή μετά το 3ο έτος (όψιμης έναρξης συριγμός).
- 3) Παιδιά με επιμένοντα συριγμό που ξεκίνησε πριν το 3ο έτος της ζωής και συνεχίστηκε μέχρι και το 6ο έτος (επιμένων συριγμός) καθώς και με χαρακτηριστικά ατοπίας έχουν ως ομάδα μικρότερες τιμές αναπνευστικής λειτουργίας συγκρινόμενα με τα φυσιολογικά παιδιά. Η ομάδα αυτή αντιστοιχεί κατά πάσα πιθανότητα στα παιδιά που αργότερα θα εμφανίσουν βρογχικό άσθμα (εικόνα 3).

Επομένως, αντίθετα με παλαιότερες απόψεις, τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών ενδέχεται να επηρεάσουν την αναπνευστική λειτουργία όλων των παιδιών. Στα πλαίσια μελέτης του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος (NHLBI, National Heart Lung and Blood Institute στις ΗΠΑ), μια μεγάλη ομάδα παιδιών σχολικής ηλικίας με ήπιου-μέτριου βαθμού βρογχικό άσθμα αξιολογήθηκε με σπιρομετρικό έλεγχο σε πολλαπλές επισκέψεις στη διάρκεια 4-6 ετών (The Childhood Asthma Management Program Research Group 2000). Διαπιστώθηκε ότι μια υποομάδα παιδιών της μελέτης εμφάνισε ετήσια ελάττωση της FEV1 (βιαίως εκπνεόμενος όγκος αέρα κατά το πρώτο δευτερόλεπτο) κατά τουλάχιστον 1% (Conar 2004). Η ελάττωση αυτή παρατηρήθηκε άσχετα από τη λήψη ή όχι χρόνιας αντιασθματικής/ αντιφλεγμονώδους αγωγής.

## **Π. Γιατί μια υποομάδα παιδιών με επεισόδια συριγμού παρουσιάζει προοδευτική ελάττωση της αναπνευστικής λειτουργίας;**

**Ε.** Η προοδευτική ελάττωση της αναπνευστικής

λειτουργίας σε υποομάδα παιδιών με χρόνια άσθμα έχει αποδοθεί στην αναδόμηση των αεραγωγών (airway remodeling). Χαρακτηριστικά αναδόμησης των αεραγωγών είναι τα ακόλουθα:

- 1) Φλεγμονή των αεραγωγών με υπερέκκριση βλέννης και υποεπιθηλιακή πάχυνση - ίνωση της βασικής μεμβράνης.
- 2) Υπερτροφία - υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών.
- 3) Αύξηση του αριθμού των αγγείων στο τοίχωμα των αεραγωγών-αγγειογένεση (National Heart Lung and Blood Institute 2007).

Χαρακτηριστικά αναδόμησης των αεραγωγών έχουν διαπιστωθεί τόσο σε παιδιά σχολικής όσο και προσχολικής ηλικίας με επεισόδια συριγμού. Έτσι σε πρόσφατη μελέτη παιδιών προσχολικής ηλικίας με επεισόδια συριγμού επιβεβαιωμένου με video, διαπιστώθηκε με ενδοβρογχικές βιοψίες πάχυνση της βασικής μεμβράνης των βρόγχων (αναδόμηση) συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες ίδιας ηλικίας (3 μηνών - 5 ετών) (Saglan 2007). Στην ίδια μελέτη, το πάχος της βασικής μεμβράνης των βρόγχων σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με συριγμό προσέγγιζε εκείνο των παιδιών σχολικής ηλικίας με δύσκολο άσθμα.

## **Π. Ποιοι παράγοντες κινδύνου προδιαθέτουν βρέφη με συριγμό σε επίμονο άσθμα μετά τα 6 πρώτα έτη της ζωής;**

**Ε.** Ευρήματα από τη διαχρονική μελέτη της Tuscon δείχνουν ότι αυξημένο κίνδυνο για βρογχικό άσθμα έχουν παιδιά που στα 3 πρώτα έτη της ζωής παρουσιάζουν 4 τουλάχιστον επεισόδια συριγμού στη διάρκεια 12 μηνών και πληρούν ένα από τα ακόλουθα κριτήρια ή δύο από τα παρακάτω ελάσσονα κριτήρια (National Heart Lung and Blood Institute 2007):

### *Μείζονα Κριτήρια:*

- Ιστορικό άσθματος σε έναν από τους γονείς.
- Διάγνωση εκζέματος στο παιδί.
- Ευαισθητοποίηση σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα.

### *Ελάσσονα Κριτήρια:*

- Ευαισθητοποίηση σε τροφικά αλλεργιογόνα.
- Ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα (τουλάχιστον 4%).
- Ιστορικό συριγμού χωρίς παρουσία ιογενούς λοίμωξης.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.**  
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Στοιχεία βαρύτητας	Ταξινόμηση της βαρύτητας του άσθματος (Παιδιά ηλικίας 0-4 ετών-NHLBI 2007)			
	Διαλείπον	Επιμένον		
		Ήπιο	Μέτριο	Σοβαρό
Συμπτώματα	≤ 2 ημέρες / εβδομάδα	> 2 ημέρες / εβδομάδα	Καθημερινά	Συνεχή
Αφυπνίσεις	0	1 - 2x /μήνα	3 - 4x /μήνα	> 1x /εβδομάδα
Περιορισμός φυσιολογικής δραστηριότητας	Κανένας	Μικρός	Μέτριος	Σημαντικός
Χρήση β2 - αγωνιστών βραχείας δράσης	≤ 2 ημέρες / εβδομάδα	> 2 ημέρες / εβδομάδα	Καθημερινά (έστω και μία φορά)	Πολλές φορές την ημέρα
Επεισόδια συριγμού	0 - 1 / έτος	Τουλάχιστον 2 με κορτικοστεροειδή per os σε 6 μήνες Τουλάχιστον 4 σε 1 έτος +παράγοντες κινδύνου για επιμένον άσθμα		

## Π. Υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία για την αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντος συριγμού στην προσχολική ηλικία;

Ε. Θέσεις Ομοφωνίας για την αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντος συριγμού στην προσχολική ηλικία έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα και είναι οι ακόλουθες:

- Της Βρετανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας του 2007 ([www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk)).
- Της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας σε συνεργασία με την Αμερικανική Ακαδημία Αλλεργιολογίας (ομοφωνία PRACTALL 2008).
- Του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος των ΗΠΑ (NHLBI 2007, [www.nih.gov](http://www.nih.gov)).

Αναλύονται εδώ οι θέσεις ομοφωνίας του NHLBI 2007 επειδή παρέχουν ένα λεπτομερή αλγόριθμο για την αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντος συριγμού στην προσχολική ηλικία και αποτελούν ένα πρακτικό οδηγό για το γενικό παιδίατρο.

Στις θέσεις του NHLBI 2007, όπως και σε προηγούμενα κείμενα θέσεων ομοφωνίας, τα συμπτώματα ασθματικού τύπου διακρίνονται σε διαλείποντα και επιμένοντα ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους (National Heart Lung and Blood Institute 2007). Συμπτώματα που είναι παρόντα συχνότερα από 2 ημέρες την εβδομάδα (για τουλάχιστον 4 συνεχείς

εβδομάδες) χαρακτηρίζονται ως επιμένοντα, θεωρούνται κλινικά σημαντικά και αποτελούν ένδειξη για την έναρξη χρόνιας αντιφλεγμονώδους/ρυθμιστικής αγωγής (πίνακας 1). Όμως η παρουσία συνεχών συμπτωμάτων και ιδιαίτερα εκπνευστικού συριγμού είναι ασυνήθιστο φαινόμενο στα παιδιά προσχολικής ηλικίας (η ομάδα αυτή είναι σχετικά ολιγάριθμη).

Παρά ταύτα, και εκεί έγκειται η καινοτομία των νέων θέσεων ομοφωνίας του NHLBI 2007, για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία τα διαλείποντα συμπτώματα (π.χ. με αφορμή ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού) εντάσσονται στον αλγόριθμο βαρύτητας του επιμένοντος άσθματος, αξιολογούνται και αποτελούν ένδειξη για την έναρξη χρόνιας αντιφλεγμονώδους αγωγής.

Έτσι, αντιμετωπίζονται θεραπευτικά τα ακόλουθα:

- Τέσσερα τουλάχιστον επεισόδια συριγμού κατά το προηγούμενο έτος, διάρκειας μεγαλύτερης του ενός 24ώρου, που επηρεάζουν την ποιότητα ύπνου του παιδιού με ταυτόχρονη εκπλήρωση των κριτηρίων κινδύνου για βρογχικό άσθμα όπως περιγράφηκαν ανωτέρω (ιστορικό άσθματος στους γονείς, ατοπική δερματίτιδα στο παιδί κ.λπ.).
- Δύο ή περισσότερα επεισόδια μέτριας-σοβαρής βαρύτητας σε διάστημα 6 μηνών για την αντιμετώπιση των οποίων χρειάστηκε συστηματική

χορήγηση κορτικοστεροειδών.

### **Π. Πώς αντιμετωπίζεται το οξύ επεισόδιο συριγμού στην προσχολική ηλικία (NHLBI 2007);**

**Ε.** Στον ήπιο παροξυσμό (ηπίου βαθμού βήχας, με ή χωρίς συριγμό και με καλό κορεσμό αιμοσφαιρίνης δηλ.  $\geq 95\%$ ) συνιστάται η χορήγηση βρογχοδιασταλτικού και συγκεκριμένα βραχείας δράσης  $\beta_2$ -αγωνιστή (σαλβουταμόλη) κάθε 6 ώρες. Δηλαδή, inhaler Aerolin σε δόση 2 ψεκασμών επί 4 φορές /24ωρο μέσω αεροθαλάμου, ή nebulas Aerolin μέσω νεφελοποιητού σε δόση 0,125 mg/kg επί 3-4 φορές/24ωρο (nebulas των 2,5 mg/2,5ml & 5mg/2,5ml).

Στο μέτριο ή σοβαρό παροξυσμό (μέτριου/σοβαρού βαθμού ταχύπνοια, συριγμός, βήχας και κορεσμός αιμοσφαιρίνης  $< 95\%$ ), συνιστάται η χορήγηση του βρογχοδιασταλτικού (Aerolin) κάθε 4 ώρες. Επίσης ενδείκνυται η χορήγηση πρεδνιζολόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης σε δόση 1 mg/kg/24ωρο από το στόμα, διηρημένης σε 2 δόσεις, για 3 έως 10 ημέρες, ανάλογα με τη βαρύτητα του παροξυσμού.

### **Π. Ποια είναι η θέση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στην αντιμετώπιση του οξέως συριγμού;**

**Ε.** Όπως αναφέρθηκε ήδη, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NHLBI 2007 τα συστηματικά κορτικοστεροειδή έχουν σημαντική θέση στην αντιμετώπιση των οξέων επεισοδίων συριγμού μέτριας-σοβαρής βαρύτητας τα οποία εμφανίζονται με αφορμή ιογενείς λοιμώξεις (National Heart Lung and Blood Institute 2007). Όμως στην καθημερινή πράξη, συχνά για την αντιμετώπιση του οξέως συριγμού χρησιμοποιούνται εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή για λίγες ημέρες, χωρίς παράλληλη συστηματική χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης ή πρεδνιζολόνης. Η αποτελεσματικότητα των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών κατά διαστήματα έχει γίνει το αντικείμενο έρευνας πολλών κλινικών μελετών:

- Στην τυχαίοποιημένη μελέτη PAC (Prevention of Asthma in Childhood), 300 περίπου παιδιά ηλικίας έως 3 ετών έλαβαν αγωγή διάρκειας 2 εβδομάδων είτε με εισπνεόμενη βουδεσονίδη (400 mcg/ημέρα) ή με εικονικό φάρμακο για κάθε επεισόδιο συριγμού το οποίο εμφάνισαν (Bisgaard 2006). Όλα τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν μητέρα με ιστορικό άσθματος δηλαδή προδιάθεση για άσθμα. Κατά την τριετούς διάρκειας

μελέτη δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς τον αριθμό των επεισοδίων ή των ημερών χωρίς συμπτώματα ανάμεσα στα παιδιά που έλαβαν βουδεσονίδη και σε εκείνα που θεραπεύθηκαν με εικονικό φάρμακο. Άρα η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η διαλείπουσα χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε χαμηλή δόση δεν είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του οξέως συριγμού.

- Μια μετα-ανάλυση της Cochrane Library αξιολόγησε τη χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών χορηγούμενων διαλειπόντως σε παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας για την αντιμετώπιση επεισοδίων συριγμού σχετιζόμενων με ιογενείς λοιμώξεις (McKean 2000). Διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (π.χ. 1600-3200 mcg/ημέρα μπεκλομεθαζόνης ή βουδεσονίδης) μείωσε την ένταση των συμπτωμάτων.

Συμπερασματικά, στον οξύ συριγμό μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας χορηγούνται κατά κύριο λόγο συστηματικά κορτικοστεροειδή. Εφόσον όμως αποφασισθεί να στηριχθεί η αντιμετώπιση του συριγμού στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν υψηλές δόσεις ( $> 800$  mcg φλουτικαζόνης/24ωρο ή  $> 1600$  mcg βουδεσονίδης ή μπεκλομεθαζόνης/24ωρο).

### **Π. Ενδείκνυται η χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών στην οξεία βρογχιολίτιδα;**

**Ε.** Οι κύριες παθολογοανατομικές διαταραχές στα βρογχιόλια παιδιών με λοίμωξη από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό είναι η συσσώρευση νεκρωμένων επιθηλιακών κυττάρων στον αυλό τους και η διήθηση του τοιχώματός τους από φλεγμονώδη κύτταρα. Η κλινική εμπειρία αλλά και τα ευρήματα μελετών σε πειραματόζωα δείχνουν ότι όσο μικρότερη είναι η ηλικία του ασθενούς τόσο σοβαρότερη και η βλάβη που προκαλείται από την ιογενή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού (Culley 2002). Επομένως, η παρουσία άφθονων τριζόντων κατά την ακρόαση του θώρακα βρέφους ηλικίας  $\leq 6$  μηνών υποδηλώνει σημαντική βλάβη στο αναπνευστικό επιθήλιο και ενδεχομένως φτωχή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή ακόμη και εάν συνυπάρχει φλεγμονή ασθματικού τύπου (Calogero 2007).

Καλά σχεδιασμένη, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη μελέτη του ρόλου της δεξαμεθαζόνης στην αντιμετώπιση της βρογχιολίτιδας (Corneli 2007) έδειξε ότι δόση 1 mg/kg χορηγούμενη σε βρέφη με μέτρια-σοβαρή νόσο νοσηλεύμενα στο Τμήμα

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.**

ΕΠΙΜΕΝΟΝ ΆΣΘΜΑ. ΣΥΝΕΧΗΣ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ / ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΠΡΟΣΧΟΛΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ.  
ΕΘΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΚΑΡΔΙΑΣ, ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ, ΑΙΜΑΤΟΣ (NHLBI 2007, ΗΠΑ)

	<b>Βήμα 2<sup>ο</sup></b>	<b>Βήμα 3<sup>ο</sup></b>	<b>Βήμα 4<sup>ο</sup></b>	<b>Βήμα 5<sup>ο</sup></b>
<b>Βήμα 1<sup>ο</sup></b> Χαμηλή δόση εισπνεομένων κορτικοστεροειδών (κατά προτίμηση) ή Μοντελουκάστη ή χρωμογλυκικό Na (δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα)	Μέτρια δόση εισπνεομένων κορτικοστεροειδών	Μέτρια δόση εισπνεομένων κορτικοστεροειδών	Υψηλή δόση εισπνεομένων κορτικοστεροειδών	Υψηλή δόση εισπνεομένων κορτικοστεροειδών
		+	+	+
		είτε	είτε	είτε
		Μοντελουκάστη	Μοντελουκάστη	Μοντελουκάστη
		ή	ή	ή
		Μακράς δράσης β2 αγωνιστής (LABA)	Μακράς δράσης β2 αγωνιστής (LABA)	Μακράς δράσης β2 αγωνιστής (LABA)
				Κορτικοστεροειδή per os χρονίως ημέρα παρ' ημέρα

**Επείγοντων Περιστατικών:**

- Δεν μειώνει την πιθανότητα νοσηλείας.
- Δεν ελαττώνει το χρόνο νοσηλείας.
- Δεν ελαττώνει τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας, 4 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα αυτά αφορούν πρώτο επεισόδιο συριγμού σε ηλικίες 2-12 μηνών, χωρίς προηγούμενο ιστορικό βρογχολίτιδας, συριγμού, άσθματος ή χρήσης βρογχοδιασταλτικών. Είναι αξιοσημείωτο ότι από 7352 βρέφη με βρογχολίτιδα που εμφανίσθηκαν στα Τμήματα Επείγοντων Περιστατικών τα οποία συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη, το 41% (περίπου 1 στα 2) δεν εντάχθηκαν στο πρωτόκολλο γιατί είχαν προηγούμενο ιστορικό συριγμού.

Εξάλλου παλαιότερη μετα-ανάλυση 6 μελετών σε βρέφη νοσηλευόμενα για οξεία βρογχολίτιδα έδειξε ελάττωση του χρόνου νοσηλείας και της έντασης των κλινικών συμπτωμάτων μετά θεραπεία με συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (Garrison 2000). Όταν όμως από τη μετα-ανάλυση εξαιρέθηκαν δύο μελέτες βρεφών με βρογχολίτιδα και προηγούμενο ιστορικό συριγμού τότε το

ευεργετικό αποτέλεσμα των κορτικοστεροειδών έπαψε να υφίσταται. Τέλος, σε μία διπλή, τυφλή μελέτη η χορήγηση κορτικοστεροειδών σχετίστηκε με σημαντική ελάττωση του χρόνου νοσηλείας βρεφών που υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό όχι όμως και εκείνων με συνήθη αναπνευστική ανεπάρκεια (van Woensel 1997).

**Συμπερασματικά:**

- Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή δεν επηρεάζουν τη βαρύτητα του πρώτου επεισοδίου συριγμού στο 1ο έτος της ζωής και δεν ελαττώνουν την ανάγκη για νοσηλεία. Η άποψη αυτή είναι ιδιαίτερα ισχυρή σε βρέφη 6 μηνών ή μικρότερης ηλικίας με παρουσία εισπνευστικών τριζόντων κατά την ακρόαση του θώρακα.
- Η χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να εξετάζεται ως πιθανώς χρήσιμη σε βρέφη με πρώτο επεισόδιο συριγμού αλλά με σοβαρή κλινική εικόνα που είναι δυνατόν να καταλήξει σε αναπνευστική ανεπάρκεια.
- Πέρα από το πρώτο επεισόδιο συριγμού, υποτροπιάζοντα συμπτώματα μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας είναι πολύ πιθανό να

ανταποκριθούν ευνοϊκά στη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών.

### **Π. Ποιες είναι οι θέσεις για τη χρόνια αντιφλεγμονώδη αγωγή σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με επεισόδια συριγμού (NHLBI 2007);**

**Ε.** Σύμφωνα με τις θέσεις ομοφωνίας του NHLBI 2007, έναρξη χρόνιας αντιφλεγμονώδους αγωγής σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με συριγμό συνιστάται εφόσον διαπιστωθούν:

- Τέσσερις τουλάχιστον παροξυσμοί σε διάστημα ενός έτους και παρουσία παραγόντων κινδύνου για επιμένον άσθμα (όπως αναπτύχθηκαν ανωτέρω).
- Δύο τουλάχιστον παροξυσμοί σε διάστημα έξι μηνών, για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτήθηκε χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών.

Η αντιφλεγμονώδης/ρυθμιστική αγωγή θα πρέπει να εξασφαλίσει πλήρη έλεγχο των καθημερινών συμπτωμάτων δηλαδή ημερήσιου και νυκτερινού βήχα, συριγμού, δύσπνοιας και να αποτρέψει την εμφάνιση παροξυσμών. Οι στόχοι αυτοί αναμένεται να επιτευχθούν σε διάστημα 4-6 εβδομάδων. Εάν αυτό συμβεί, τότε η αγωγή συνεχίζεται μέχρι τη συμπλήρωση 3μήνου και το παιδί επανεκτιμάται. Εάν τα συμπτώματα στις 4-6 εβδομάδες ελεγχθούν μερικώς, τότε η αγωγή ενισχύεται. Αντίθετα, εάν μέσα στις 4-6 πρώτες εβδομάδες δε διαπιστωθεί καμμία ανταπόκριση στην αντιφλεγμονώδη αγωγή τότε αυτή διακόπτεται γιατί ενδεχομένως τα συμπτώματα του παιδιού δεν έχουν ασθματικό υπόστρωμα.

### **Π. Ποια είναι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για χρόνια αντιφλεγμονώδη αγωγή στο συριγμό της προσχολικής ηλικίας;**

**Ε.** Ως αντιφλεγμονώδη σε χρόνια αγωγή χρησιμοποιούνται (πίνακας 2):

- τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή,
- η μοντελουκάστη και
- οι β2-αγωνιστές μακράς δράσης.

Εφόσον αποφασισθεί η έναρξη χρόνιας αντιφλεγμονώδους αγωγής, τότε ακολουθούνται πέντε διαδοχικά βήματα (πίνακας 2). Στο 4ο και 5ο βήμα η εφαρμοζόμενη θεραπευτική αγωγή καλό είναι να ρυθμίζεται από ειδικό θεράποντα ιατρό. Η μετάβαση από το ένα βήμα στο επόμενο πραγματοποιείται εφόσον μετά από 4-6 εβδομάδες θεραπείας δεν επιτευχθεί πλήρης έλεγχος των συμπτωμάτων.

Σε κάθε βήμα πρέπει να ελέγχεται η τεχνική της εισπνοής του φαρμάκου.

### **Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή**

Οι δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών οι οποίες χαρακτηρίζονται ως «χαμηλή», «μεσαία» και «υψηλή» παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 3.

Προκειμένου περί χρόνιας χορήγησης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών οι γονείς διατυπώνουν συχνά δύο ερωτήματα:

- *Προλαμβάνει η πρώιμη έναρξη εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών την εμφάνιση βρογχικού άσθματος;*

Η χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών βελτιώνει την ποιότητα ζωής του παιδιού ελέγχοντας τα συμπτώματα όμως δεν αποτρέπει την εμφάνιση κλινικής εικόνας άσθματος μετά τη διακοπή της.

Σε πρόσφατη, τυχαίοποιημένη μελέτη (PEAK-Prevention of Early Asthma in Kids) 285 παιδιών ηλικίας 2-3 ετών με παράγοντες κινδύνου για επιμένον άσθμα χορηγήθηκε για 2 έτη είτε εισπνεόμενη φλουτικαζόνη (176 mcg/ημέρα) είτε εικονικό φάρμακο (Guilbert 2006). Η ομάδα που θεραπεύθηκε επί διετία με φλουτικαζόνη ήταν ελεύθερη συμπτωμάτων για 93,2% των ημερών κατά τις οποίες χορηγήθηκε αντιφλεγμονώδης αγωγή, ενώ οι ημέρες χωρίς συμπτώματα ήταν λιγότερες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (88,4%). Επιπλέον, η ομάδα της φλουτικαζόνης παρουσίασε μικρότερη συχνότητα χορήγησης συστηματικών κορτικοστεροειδών. Παρά τα ευρήματα αυτά, μετά την ολοκλήρωση της διετούς διάρκειας αγωγής (3ο έτος της μελέτης) και οι δύο ομάδες είχαν την ίδια συχνότητα συμπτωμάτων.

- *Ποιες οι πιθανές παρενέργειες από τη μακροχρόνια χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών;*

Κυριότερη παρενέργεια σχετιζόμενη με τη μακροχρόνια χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών είναι η καθυστέρηση του ρυθμού αύξησης του σωματικού ύψους. Έτσι στην πολυκεντρική μελέτη κατά την οποία δόθηκε επί διετία φλουτικαζόνη 200 mcg/ημέρα ή placebo σε 285 παιδιά ηλικίας 2-3 ετών (Guilbert 2006), στο τέλος του 2ου έτους θεραπείας, η ομάδα της φλουτικαζόνης είχε μέση διαφορά ύψους σε σχέση με την ομάδα του placebo ίση με -1,1 cm. Ένα έτος μετά τη διακοπή της φλουτικαζόνης η διαφορά αυτή μειώθηκε στα -0,7 cm. Η παρακολούθηση των παιδιών αυτών

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.**

ΧΑΜΗΛΗ, ΜΕΣΑΙΑ ΚΑΙ ΥΨΗΛΗ ΔΟΣΗ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ  
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΣΥΡΙΓΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ (NHLBI 2007)

Φάρμακο	Ημερήσια δόση		
	Χαμηλή	Μεσαία	Υψηλή
Φλουτικαζόνη αερόλυμα μέσω αεροθαλάμου (Flixotide® inhaler, 50 ή 125 mcg/εισπνοή)	200 mcg	> 200-400 mcg	> 400 mcg
Βουδεσονίδη διάλυμα μέσω νεφελοποιητού (Pulmicort® nebulas, suspension 0,25 mg/ml \ ή 0,5 mg/ml)	250-500 mcg (0,25-0,5 mg)	> 500-1000 mcg (0,5-1 mg)	> 1000 mcg (>1 mg)

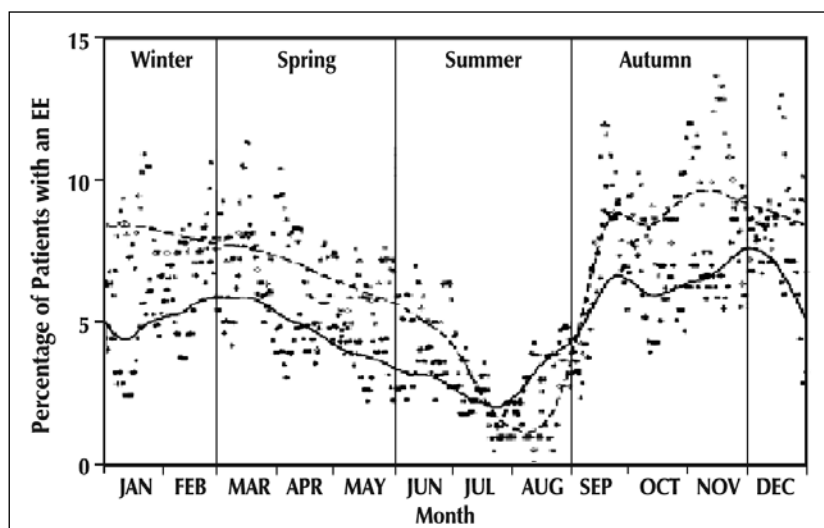
συνεχίζεται προκειμένου να διαπιστωθεί εάν τελικά η διαφορά ύψους ανάμεσα στις δύο ομάδες θα μειωθεί ή και θα μηδενισθεί. Επομένως, σε κάθε επίσκεψη του ασθματικού παιδιού θα πρέπει να ελέγχεται το σωματικό ανάστημα και εφόσον διαπιστωθούν αποκλίσεις από την εκατοστιαία θέση της καμπύλης αύξησης τότε καλό είναι να μειώνεται η δόση ή η διάρκεια χορήγησης του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς.

Παρενέργειες στην οστική πυκνότητα έχουν παρατηρηθεί μετά χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε υψηλή δόση για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους. Συνιστάται ωστόσο η προληπτική λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D μέσω διατροφής πλούσιας σε γαλακτομικά προϊόντα (4 μερίδες/ημέρα). Εάν οι ποσότητες που

λαμβάνονται μέσω της διατροφής κρίνονται ως μη επαρκείς, τότε τους χειμερινούς μήνες είναι δυνατόν να χορηγηθεί βιταμίνη D per os (π.χ. Aquasol drops A + D: 2 σταγόνες/24ωρο). Έλεγχος βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού και οστικής πυκνότητας συνιστώνται μόνο σε παιδιά προσχολικής ηλικίας που λαμβάνουν αυξημένες δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών για μεγάλο χρονικό διάστημα (> 1 έτος) παράλληλα με συστηματική λήψη κορτικοστεροειδών.

**Μοντελουκάστη**

Η μοντελουκάστη (Singulair®) είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα τύπου 1 των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων τα οποία συνήθως αυξάνονται (λευκοτριένια C4/D4/E4) σε ασθενείς με επεισόδια συριγμού σχε-



**ΕΙΚΟΝΑ 4.** Η κατανομή των παροξυσμικών επεισοδίων ανά εποχή.



τιζόμενα με ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (ρινοϊοί, αναπνευστικός συγκυτιακός ιός). Σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη (PREVIA) (Bisgaard 2005) χορηγήθηκε σε 278 παιδιά ηλικίας 2-5 ετών μοντελουκάστη, ενώ σε 271 παιδιά ίδιας ηλικίας δόθηκε placebo για 1 έτος. Διαπιστώθηκε ότι στα παιδιά που ελάμβαναν μοντελουκάστη υπήρξε ελάττωση της συχνότητας των επεισοδίων συριγμού σε σύγκριση με τα παιδιά που ελάμβαναν placebo (εικόνα 4). Άρα η μοντελουκάστη αποτελεί ένα χρήσιμο αντιφλεγμονώδες φάρμακο για την πρόληψη των επεισοδίων συριγμού κατά την προσχολική ηλικία και ιδιαίτερα όταν αυτά σχετίζονται με ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού.

### β2-αγωνιστές μακράς δράσης (LABA)

Οι β2-αγωνιστές μακράς δράσης είναι η φορμοτερόλη (Foradil® inhaler) και η σαλμετερόλη (Serevent® inhaler) οι οποίοι θα πρέπει να συγχρησιμοποιούνται με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Κυκλοφορεί συνδυασμός σαλμετερόλης + φλουτικαζόνης σε ένα inhaler (Seretide® inhaler) αλλά δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφική τεκμηρίωση για τη χρήση του σε παιδιά προσχολικής ηλικίας. Ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών που χορηγήθηκε είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα (Hatziaorou 2007). Γενικά, η χρήση του συνδυασμού καλό είναι να γίνεται με τις οδηγίες εξειδικευμένου ιατρού.

Ο συνδυασμός φορμοτερόλης + βουδεσονιδης (Symbicort® turbuhaler) με τη μορφή εισπνευστήρα ξηράς σκόνης δε χορηγείται σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, τα οποία δεν έχουν επαρκή εισπνευστική ροή ώστε να αποδοθεί στους πνεύμονες ικανοποιητική ποσότητα φαρμάκου.

### Π. Ποιος ο ρόλος της μη φαρμακευτικής θεραπευτικής παρέμβασης στην αντιμετώπιση του συριγμού στην προσχολική ηλικία;

Ε. Και στα παιδιά προσχολικής ηλικίας με συριγμό ισχύουν οι κανόνες του τρόπου ζωής των μεγαλύτερων παιδιών με άσθμα. Πρωταρχικό μέλημά μας είναι η αποφυγή του παθητικού καπνίσματος και ο έλεγχος αλλεργιογόνων του περιβάλλοντος. Το παιδί πρέπει να ζει σε περιβάλλον διαμορφωμένο ανάλογα με την ενδεχόμενη αλλεργική του ευαισθητοποίηση στα ακάρεα της οικιακής σκόνης, μύκητες, τρίχωμα γάτας ή σκύλου, κατασαρίδες, γύρη φυτών, δένδρων ή ζιζανίων. Κανένα φάρμακο δεν μπορεί να είναι αποτελεσματικό εάν δε ληφθούν μέτρα προφύλαξης από τα αλλεργιογόνα

του περιβάλλοντος:

- Ακάρεα της οικιακής σκόνης: Συνιστάται να περιβάλλεται το στρώμα και το μαξιλάρι του παιδιού με κάλυμμα αδιαπέραστο από τα ακάρεα, να απομακρύνονται η μοκέτα, οι κουρτίνες και τα χνουδωτά παιχνίδια από το δωμάτιό του, να πλένονται τα κλιννοσκεπάσματα και τα ρούχα του 2 φορές την εβδομάδα και να εκτίθενται στον ήλιο.
- Κατοικίδια ζώα (γάτα, σκύλος): Τα αλλεργιογόνα εντοπίζονται στις τρίχες, στο δέρμα, στο σάλιο και στα ούρα των ζώων. Συνιστάται η απομάκρυνση τους από το σπίτι και ο καλός καθαρισμός χαλιών και επίπλων.
- Μύκητες του σπιτιού: Αναπτύσσονται σε μέρη όπου υπάρχει υγρασία, σκοτάδι και κακός αερισμός. Συνιστάται η ελάττωση της υγρασίας του αέρα στο σπίτι σε <50%, η επισκευή υδραυλικών εγκαταστάσεων που παρουσιάζουν διαρροή νερού και ο καθαρισμός των μουχλιασμένων επιφανειών με χλωρίνη.
- Γύρη φυτών (αγρωστώδη, σιτηρά, αγριάδα, δακτυλίδα), δένδρων (ελιά, ακακία, λεύκα, πλατάνι) και ζιζανίων (περδικάκι, παριετάρια): Υψηλές συγκεντρώσεις γύρης στον αέρα παρατηρούνται κυρίως το πρωί (7-10 π.μ.) και το βράδυ (7-9 μ.μ.), ενώ η ξηρασία, η ζέστη και ο αέρας ευνοούν τη μεταφορά της. Οι γονείς ενημερώνονται σχετικά με τα φυτά που είναι δυνατόν να προκαλέσουν αλλεργία και για το χρόνο ανθοφορίας τους. Έτσι είναι δυνατόν να λαμβάνουν κάποια μέτρα προφύλαξης (π.χ. τις ώρες υψηλών συγκεντρώσεων γύρης να μην κυκλοφορούν έξω τα παιδιά, να κλείνουν τις πόρτες και τα παράθυρα του σπιτιού).
- Κατσαρίδες: Φαγητό και σκουπίδια δε θα πρέπει να παραμένουν εκτεθειμένα, ενώ καλό είναι να ελαττώνεται η υγρασία στο εσωτερικό του σπιτιού σε < 50% και να επιδιορθώνονται οι υδραυλικές εγκαταστάσεις που παρουσιάζουν διαρροή νερού. Οι παγίδες βορικού οξέος αποτελούν ένα επιπλέον χημικό μέσο για την αντιμετώπιση του προβλήματος.

### Συμπεράσματα

1. Σε αντίθεση με τους εφήβους και τους ενήλικες οι οποίοι συχνά παρουσιάζουν συνεχή συμπτώματα ασθματικού τύπου, τα παιδιά προσχολικής ηλικίας συνήθως εμφανίζουν διαλείποντα συριγμό με αφορμή ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού. Αποφεύγουμε κατά συνέπεια να χαρακτηρίσουμε παιδιά προσχολικής ηλικίας ως ασθματικά.

2. Τα διαλείποντα επεισόδια συριγμού κατά την προσχολική ηλικία αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών. Εφόσον τα συμπτώματα είναι μέτριας-σοβαρής βαρύτητας συνιστάται και η λήψη μεθυλπρεδνιζολόνης ή πρεδνιζολόνης από του στόματος σε δόση 1 mg/kg/24ωρο για 3-10 ημέρες.
3. Συχνά επεισόδια συριγμού (τέσσερα στη διάρκεια ενός έτους με παράγοντες κινδύνου για επιμένον άσθμα ή δύο σε έξι μήνες για τα οποία απαιτήθηκαν συστηματικά κορτικοστεροειδή) αποτελούν ένδειξη για έναρξη χρόνιας αντιφλεγμονώδους αγωγής.
4. Τα πρώτης γραμμής χρονίως χορηγούμενα αντιφλεγμονώδη φάρμακα για την προσχολική ηλικία είναι τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή σε χαμηλή δόση και η μοντελουκάστη. Τα αποτελέσματα της αγωγής αξιολογούνται σε 4-6 εβδομάδες από την έναρξή της και εάν είναι ικανοποιητικά, το αντιφλεγμονώδες φάρμακο συνεχίζεται ώστε να συμπληρωθεί τουλάχιστον ένα 3μηνο θεραπείας ενώ συνιστάται επανεκτίμηση.
5. Μικρή αναστολή στο ρυθμό αύξησης του σωματικού ύψους, πιθανόν αναστρέψιμη, είναι η κυριότερη παρενέργεια των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μόνο όταν χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις για μεγάλα διαστήματα (> 1 έτους).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bacopoulou F, Veltsista A, Vassi I, et al.* Can we be optimistic about asthma in childhood? A Greek cohort study. 2008; Submitted.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al.* Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354:1998-2005.
- Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al.* Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:315-322.
- Calogero C, Sly PD.* Acute viral bronchiolitis: to treat or not to treat-that is the question. *J Pediatr* 2007; 151:235-237.
- Corneli HM, Zorc JJ, Majahan P, et al.* A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med* 2007; 357:331-339.
- Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, et al.* Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:234-241.
- Culley FJ, Brown A, Girod N, et al.* Innate and cognate mechanisms of pulmonary eosinophilia in helminth infection. *Eur J Immunol* 2002; 32:1376-1385.
- Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, et al.* Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105:E44.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al.* Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354:1985-1997.
- Hatziajagou E, Anagnostopoulou P, Kirvasilis F, et al.* Efficacy and safety of inhaled steroids in combination with a long-acting beta2-agonist in asthmatic children under age 4. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:189A.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al.* Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332:133-138.
- McKean M, Ducharme F.* Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001107.
- Mochizuki H, Arakawa H, Tokuyama K, et al.* Bronchial sensitivity and bronchial reactivity in children with cough variant asthma. *Chest* 2005; 128:2427-2434.
- Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al.* Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life: Follow-up through Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1253-1258.
- National Heart Lung and Blood Institute.* National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007. Bethesda, MD, 2007.
- Saglani S, Payne DN, Shu J, et al.* Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:858-864.
- The Childhood Asthma Management Program Research Group.* Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:1054-1063.
- Van Woensel JB, Wolfs TF, Van Aalderen WM, et al.* Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax* 1997; 52:634-637.
- Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, et al.* A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:888-894.