

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΑΙΔΟΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΟΜΟΦΩΝΙΕΣ

για τη διάγνωση και αντιμετώπιση
Ασθματικού Παροξυσμού
Οξείας Βρογχιολίτιδας
Οξείας Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας

και τη χρήση των
Συσκευών Χορήγησης
Εισπνεόμενων Φαρμάκων

Επιμέλεια έκδοσης

Κ.Ν. Πρίφτης, Μ.Β. Ανθρακόπουλος

ΑΘΗΝΑ 2011

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΟΜΟΦΩΝΙΕΣ

για τη διάγνωση και αντιμετώπιση
Ασθματικού Παροξυσμού
Οξείας Βρογχιολίτιδας
Οξείας Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας
και τη χρήση των
Συσκευών Χορήγησης
Εισπνεόμενων Φαρμάκων

Επιμέλεια έκδοσης

Κ.Ν. Πρίφτης, Μ.Β. Ανθρακόπουλος

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΑΙΔΟΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Διοικητικό Συμβούλιο 2009-2011

Πρόεδρος: Θεοφάνης Τσιλιγιάννης
Αντιπρόεδρος: Αθανάσιος Καδίτης
Γραμματέας: Μάριος Παπαδόπουλος
Ταμίας: Φώτης Κυρβασίλης
Έφορος: Πολυτίμη Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη

Copyright: © ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΑΙΔΟΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ^{med}

Λ. Μεσογείων 380, 153 41 Αγία Παρασκευή

Τηλ. 210 6000643, Fax: 210 6002295, E-mail: techn@hol.gr

Περιεχόμενα

Πρόλογος	5
<i>Θ. Τσιλιγιάννης</i>	
Εισαγωγή	7
<i>Κ.Ν. Πρίφτης, Μ.Β. Ανθρακόπουλος</i>	
Λήψη αποφάσεων στη Βιοϊατρική Έρευνα	13
<i>Δ.Β. Παναγιωτάκος</i>	
Βασική ορολογία	19
<i>Κ. Δούρος, Κ.Ν. Πρίφτης</i>	
Η παλμική οξυμετρία στην παιδιατρική πράξη	25
<i>Σ. Φούζας, Μ.Β. Ανθρακόπουλος</i>	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
Θέση ομοφωνίας για τη διάγνωση και αντιμετώπιση του ασθματικού παροξυσμού	31
1. Εισαγωγή	32
2. Ορισμοί	32
3. Νοσηρότητα - θνητότητα παιδικού άσθματος	35
4. Παθοφυσιολογία	36
5. Διάγνωση	39
6. Αντιμετώπιση	47
7. Βιβλιογραφία	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
Θέση ομοφωνίας για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας	65
1. Εισαγωγή	66
2. Ορισμός	66
3. Αιτιολογία και επιδημιολογία	68
4. Παθοφυσιολογία	71
5. Διάγνωση	74
6. Αρχική προσέγγιση	80
7. Αντιμετώπιση στο Νοσοκομείο	83

8. Εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση.....	103
9. Πρόληψη – προφύλαξη.....	105
10. Πειραματικές θεραπείες.....	109
11. Πρόγνωση.....	111
12. Βιβλιογραφία.....	114

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Θέση ομοφωνίας για τη διάγνωση και αντιμετώπιση

της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας.....	129
1. Εισαγωγή.....	130
2. Ορισμός-αιτιολογία.....	130
3. Παθοφυσιολογία.....	131
4. Διαγνωστική προσέγγιση.....	132
5. Εκτίμηση κλινικής βαρύτητας.....	137
6. Εξωνοσοκομειακή και ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση.....	138
7. Ενδείξεις νοσηλείας στο νοσοκομείο και επανόδου στο σπίτι.....	143
8. Βιβλιογραφία.....	145

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Θέση ομοφωνίας για τη χρήση των συσκευών χορήγησης

εισπνεόμενων φαρμάκων.....	149
1. Εισαγωγή.....	150
2. Φυσικές ιδιότητες αερολυμάτων.....	154
3. Περιορισμοί λόγω ηλικίας.....	156
4. Συσκευές χορήγησης.....	160
5. Κριτήρια επιλογής συσκευής.....	169
6. Νεότερες εφαρμογές συσκευών.....	172
7. Τελικές παρατηρήσεις – συστάσεις.....	173
8. Βιβλιογραφία.....	175

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

Θέση ομοφωνίας για τη διάγνωση και αντιμετώπιση

του ασθματικού παροξυσμού.....	181
---------------------------------------	------------

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

Θέση ομοφωνίας για τη διάγνωση και αντιμετώπιση

της οξείας βρογχιολίτιδας.....	191
---------------------------------------	------------

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3

Θέση ομοφωνίας για τη διάγνωση και αντιμετώπιση

της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας.....	197
--	------------

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4

Θέση ομοφωνίας για τη χρήση των συσκευών χορήγησης

εισπνεόμενων φαρμάκων.....	203
-----------------------------------	------------

Πρόλογος

Η συνεχής πρόοδος της επιστήμης εξαρτάται από τη συνεχή αμφισβήτηση αυτού που μέχρι τώρα θεωρούμε σωστό, τεκμηριωμένο και δεδομένο. Η ιατρική επιστήμη έχει ζήσει τις τελευταίες δεκαετίες θεαματικές αλλαγές και ανατροπές, τόσο ως προς τη διάγνωση, όσο και την αντιμετώπιση πλειάδας νοσημάτων, ενώ η πρόοδος συνεχίζεται με ρυθμούς που είναι δύσκολο να προβλέψει κανείς και ακόμη να παρακολουθήσει. Έτσι επιβεβαιώνεται η αγγλική ρήση πως στην ιατρική “the today’s truth may be tomorrow’s foolery”.

Η οξεία βρογχιολίτιδα, η οξεία λαρυγοτραχειοβρογχίτιδα και ο ασθματικός παροξυσμός είναι ίσως οι συχνότερες αιτίες για τις οποίες τα παιδιά επισκέπτονται τον παιδίατρο ή το γιατρό της κοινότητας, προσέρχονται στο Τμήμα Επειγόντων ή νοσηλεύονται στο Νοσοκομείο. Η αντίστοιχη βιβλιογραφία είναι τεράστια και είναι πολύ δύσκολο να την παρακολουθήσει, πολύ περισσότερο να την εφαρμόσει, όχι μόνο ο γενικός παιδίατρος, αλλά και ο εξειδικευμένος στο αναπνευστικό σύστημα. Πολλοί διεθνείς, εθνικοί και ακαδημαϊκοί φορείς παγκοσμίως έχουν προβεί κατά καιρούς στην εκπόνηση και δημοσίευση κατευθυντήριων οδηγιών ή ομοφωνιών σχετικά με τη διαγνωστική προσέγγιση και την αντιμετώπιση των οξέων καταστάσεων του αναπνευστικού που προαναφέρθηκαν.

Η Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία το 2003 εκπόνησε τις «Ελληνικές Ομοφωνίες για τη Διάγνωση και Αντιμετώπιση του Ασθματικού Παροξυσμού, της Οξείας Βρογχιολίτιδας και της Οξείας Λαρυγοτραχειοβρογχίτιδας», την έκδοση των οποίων επιμελήθηκαν οι Κ. Πρίφτης και Μ. Ανθρακόπουλος. Διανεμήθηκαν δωρεάν στους Έλληνες παιδιάτρους και έγιναν δεκτές με ενθουσιασμό.

Μετά από 8 χρόνια η Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία αποφάσισε την αναθεώρηση και επανέκδοση των Ομοφωνιών, βασισμένη στην ανασκόπηση της αρθρογραφίας που έχει δημοσιευτεί από το 2003 μέχρι τώρα σε έγκυρα επιστημονικά περιοδικά. Οι ίδιοι εξαίρετοι συνάδελφοι, ανέλαβαν την επιμέλεια και αυτής της έκδοσης. Ομάδες εργασίας παιδοπνευμονολόγων και παιδοαλλεργιολόγων εργάστηκαν μεθοδικά για πολλούς μήνες ελέγχοντας εξονυχιστικά όλη την νεώτερη δημοσιευμένη επιστημονική αρθρογραφία προκειμένου να επιλεγούν τα πιο τεκμηριωμένα συμπεράσματα. Αφού έγινε η επεξεργασία των κειμένων από τις επιμέρους ομάδες εργασίας, διανεμήθηκαν σε 140 Έλληνες παιδιάτρους, ακαδημαϊκούς, του ΕΣΥ ή ιδιώτες, αλλά και σε γενικούς γιατρούς προκειμένου να εκφράσουν τις απόψεις και τα σχόλιά τους. Προσκλήθηκαν και συμμετείχαν συνάδελφοι και από την Κύπρο. Η ανταπόκριση υπήρξε εντυπωσιακή και δημιουργική αποδεικνύοντας το άριστο αποτέλεσμα κάθε έντιμης και ειλικρινούς συλλογικής προσπάθειας. Στις παρούσες Ομοφωνίες προστέθηκε ένα επιπλέον πολύ σημαντικό κεφάλαιο για τις ενδείξεις και τις οδηγίες χρήσης των συσκευών χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων.

Πιστεύουμε ότι το πόνημα που κρατάτε στα χέρια σας παρουσιάζει περιληπτικά ό,τι νεώτερο και εγκυρότερο επιστημονικά έχει δημοσιευτεί στους αντίστοιχους τομείς. Οι Ομοφωνίες δεν έχουν σκοπό να αποτελέσουν εντολή αυστηρής εφαρμογής συγκεκριμένων πρωτοκόλλων, αλλά κατευθυντήριο οδηγό ώστε σε κάθε ασθενή να εφαρμοστεί η όσο το δυνατόν επιστημονικά τεκμηριωμένη αλλά εξατομικευμένη διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αγωγή.

Εκ μέρους της Ελληνικής Παιδοπνευμονολογικής Εταιρείας θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τα μέλη των ομάδων εργασίας και όλους τους συναδέλφους που με τις υποδείξεις και τα σχόλιά τους συνέβαλαν αποφασιστικά στην επιτυχία αυτής της συλλογικής προσπάθειας.

Θεοφάνης Τσιλιγιάννης

Πρόεδρος

Ελληνικής Παιδοπνευμονολογικής Εταιρείας

2009-2011

Εισαγωγή

Κώστας Ν. Πρίφτης, Μιχάλης Β. Ανθρακόπουλος

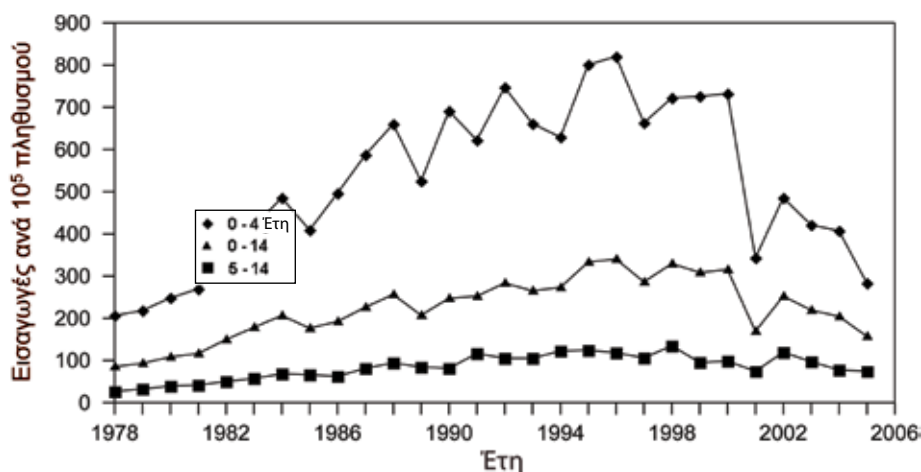
Η έκδοση Ομοφωνιών για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των συχνότερων οξέων καταστάσεων που εκδηλώνονται από το αναπνευστικό σύστημα των παιδιών στην οποία προέβη η Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία το 2003, πέρασε από τη βάσανο της χρήσης και της κρίσης. Επισημάνθηκαν ατέλειες, αλλά ως «συμβολή» στην προσπάθεια παροχής καλύτερης φροντίδας υγείας στο άρρωστο παιδί, η πρωτοβουλία αξιολογήθηκε μάλλον με θετικό πρόσημο. Οκτώ χρόνια αργότερα, θεωρήσαμε ως υποχρέωσή μας την επαναδιατύπωση των θέσεων Ομοφωνίας, και κατά συνέπεια, την επανέκδοση του βιβλίου. Τούτο, για να επικαιροποιήσουμε τις συστάσεις σύμφωνα με την τρέχουσα επιστημονική γνώση, και για να βελτιώσουμε τις ατέλειες.

Στην παρούσα έκδοση επιδιώχθηκε να τηρηθούν απαρέγκλιτα οι αρχές της επιστημονικής μεθοδολογίας. Τηρήθηκε διαδικασία ανάλογη προς αυτές που προτείνονται από τους αρμόδιους φορείς.^{1,2} Ζητήθηκε η συνδρομή ευρέως σώματος ειδικών, ακαδημαϊκών και κλινικών που έχουν την ευθύνη της διαχείρισης των κλινικών προβλημάτων που πραγματεύονται οι θέσεις Ομοφωνίας. Από τη συνεχώς τροφοδοτούμενη δεξαμενή της σύγχρονης γνώσης υιοθετήθηκε η συγκλίνουσα και πλέον τεκμηριωμένη. Καταβλήθηκε προσπάθεια η τελική πρόταση να είναι ρεαλιστική, και να μπορεί να βοηθήσει τον ασκούντα γιατρό, σε όποιο επίπεδο παροχής υπηρεσιών υγείας και αν βρίσκεται.

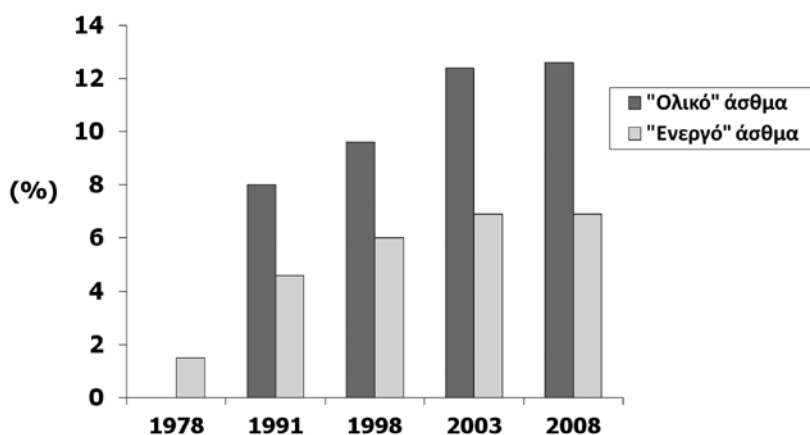
ΓΙΑΤΙ ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΟΜΟΦΩΝΙΕΣ

Υπάρχουν πολλοί λόγοι που υπαγόρευαν την ανάγκη έκδοσης Ελληνικών Ομοφωνιών για τη διάγνωση και αντιμετώπιση του ασθματικού παροξυσμού, της οξείας βρογχιολίτιδας και της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας.

Κατ' αρχήν, η νοσηρότητα του παιδικού άσθματος στη χώρα μας παραμένει υψηλή. Ο ασθματικός παροξυσμός που αποτελεί την οξύτερη έκφραση της νόσου, είναι ένα από τα συχνότερα αίτια εισαγωγών παιδιών στο Νοσοκομείο. Ο ετήσιος ρυθμός των εισαγωγών των ασθματικών παιδιών στα Νοσοκομεία της Αθήνας σημείωσε εκρηκτική αύξηση στη δεκαετία του '80 και του '90, ακολουθήθηκε από επίσης εντυπωσιακή μείωση την τελευταία δεκαετία, και δείχνει πλέον να έχει σταθεροποιηθεί (Εικόνα 1).³ Τούτο, παρά την αυξητική πορεία του επιπολασμού της νόσου που μόλις τελευταία δείχνει να σταθεροποιείται (Εικόνα 2),⁴ υποδηλώνει ότι η νοσηρότητα υφίσταται και απασχολεί. Υπάρχουν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για το παιδικό άσθμα αλλά ως φαίνεται, το κύριο πρόβλημα που διαπιστώνεται είναι η πλημμελής εφαρμογή τους.^{5,6} Συζητείται η ανάγκη προσαρμογής των κατευθυντήριων οδηγιών στα δεδομένα και τις ανάγκες κάθε χώρας, με παράλληλη ενεργοποίηση των αντίστοιχων εθνικών φορέων που θα φροντίσουν για τη διάδοση και εφαρμογή τους.⁷



Εικόνα 1. Οι ετήσιοι ρυθμοί εισαγωγών για ασθματικό παροξυσμό στα Νοσοκομεία της Αθήνας την περίοδο 1978-2005.³



Εικόνα 2. Επιπολασμός παιδικού άσθματος σε πέντε διαδοχικές καταγραφές σε παιδιά σχολικής ηλικίας στην Πάτρα την περίοδο 1978-2008.⁴

Η οξεία βρογχιολίτιδα παραμένει νόσημα πολύ συχνό στη βρεφική ηλικία με μεγάλη απόκλιση τόσο στον ορισμό όσο και στην αντιμετώπισή της. Η σύγχυση έχει διαπιστωθεί σε πολλές χώρες.^{8,9} Υπάρχουν επίσης μεμονωμένες προσπάθειες έκδοσης εθνικών κατευθυντήριων οδηγιών.¹⁰

Η αντιμετώπιση της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας τέλος, έχει τροποποιηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια και η ακολουθούμενη πρακτική σε πολλές χώρες δεν είναι ενιαία.⁹ Στην Ελλάδα, λόγω του τρόπου άσκησης της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, το παιδί με τα συμπτώματα της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας παραπέμπεται ευκολότερα στα Εξωτερικά Ιατρεία των Νοσοκομείων. Εκεί, λόγω των ειδικών συνθηκών που συνήθως επι-

κρατούν, η αξιολόγηση και η αντιμετώπιση δε γίνεται πάντοτε με βάση τις διεθνείς οδηγίες.

Ο Ελληνικός χώρος έχει τις ιδιαιτερότητες του ως προς το εφαρμοζόμενο Εθνικό Σύστημα Υγείας και τον τρόπο άσκησης της Επείγουσας Παιδιατρικής. Η πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας του παιδιού ασκείται από πολλούς φορείς, αλλά στο μεγαλύτερο ποσοστό από τους ιδιώτες παιδίατρους, και σε μικρότερο, από γενικούς γιατρούς. Συνεπώς, υπάρχει εξ αντικειμένου δυσκολία έως αδυναμία εφαρμογής ενιαίας πρακτικής βάσει κοινών οδηγιών προς τις Υπηρεσίες Υγείας. Ο θεσμός των Τμημάτων Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) έχει περιορισμένη εφαρμογή, εκείνος της Βραχείας Νοσηλείας ακόμα μικρότερη. Αντί της αρχικής αντιμετώπισης και της επανεκτίμησης σύμφωνα με την άμεση ανταπόκριση στην ανακουφιστική αγωγή ώστε να αποφασισθεί το επόμενο βήμα, συχνά προτείνεται η εισαγωγή εξ αρχής, με αποτέλεσμα η αντιμετώπιση να γίνεται εξ ολοκλήρου στο θάλαμο νοσηλείας. Τελικά, ο χρόνος νοσηλείας από ώρες μπορεί να μετατραπεί σε ημέρες με αδικαιολόγητη ίσως επιβάρυνση όλων των εμπλεκόμενων μερών: του ίδιου του παιδιού, των γονιών, του Νοσοκομείου, του ασφαλιστικού φορέα.

Είναι ευνόητο ότι για την αποτελεσματικότερη και ασφαλέστερη αντιμετώπιση των οξέων αναπνευστικών προβλημάτων των παιδιών στη χώρα μας απαιτείται παράλληλη μέριμνα για πρακτικότερη λειτουργία του Εθνικού Συστήματος Υγείας και μεθόδευση της προσπάθειας συνεχούς αναβάθμισης των γνώσεων καθενός από τους λειτουργούς του. Ως συμβολή σε αυτήν την προσπάθεια προβαίνουμε στην επανέκδοση του παρόντος τόμου.

ΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που παρουσιάζονται απευθύνονται σε κάθε γιατρό που μπορεί να κληθεί να αντιμετωπίσει το παιδί με τον ασθματικό παροξυσμό, την οξεία βρογχιολίτιδα ή την οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα.

Ασφαλώς, απευθύνονται στον παιδίατρο αλλά και σε κάθε γιατρό άλλης ειδικότητας ή επαγγελματία υγείας που εμπλέκεται από τη θέση που βρίσκεται στην αντιμετώπιση των συζητούμενων επειγουσών καταστάσεων. Δόθηκε βάρος στην παρεχόμενη φροντίδα πρωτοβάθμιου και δευτεροβάθμιου επιπέδου. Στα πλαίσια της πληρέστερης κάλυψης των οδηγιών αποφασίστηκε η διατύπωση θέσεων Ομοφωνίας και για τη χρήση συσκευών εισπνεόμενων φαρμάκων.

Παράλληλα με τον καθορισμό των στόχων της συνολικής προσπάθειας κρίνεται σκόπιμο να καταγραφεί και η ακόλουθη διευκρινιστική επισήμανση.

Τα κείμενα που διαμορφώθηκαν αποτελούν κατευθυντήριες οδηγίες, πλαίσιο δράσης. Δεν πρέπει να θεωρούνται θέσφατα, ούτε να παραβλέπεται η γενική αρχή ότι ο θεράπων γιατρός αποφασίζει για τον άρρωστό του αφού εκτιμήσει τα ειδικότερα δεδομένα του αρρώστου του. Πάντοτε λειτουργεί ως γιατρός του συγκεκριμένου ασθενή, και οι αποφάσεις του είναι εξαιρετικές.¹¹

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε κατά την επικαιροποίηση των θέσεων Ομοφωνίας ήταν ίδια με εκείνη του 2003.

Εξαμελής Εισηγητική Επιτροπή (ΕΕ) εξειδικευμένων συναδέλφων ετοίμασε την αρχική εισήγηση. Το κείμενο της εισήγησης το έλαβε τριακονταπενταμελής Επιτροπή Σχολιασμού (ΕΣ) έμπειρων γενικών ή εξειδικευμένων παιδιάτρων αλλά και γενικών γιατρών. Επιλεκτικά ζητήθηκε η συμβολή και άλλων εξειδικευμένων γιατρών όμορων ειδικοτήτων, όπως και παι-

διατρικών νοσηλευτών. Ζητήθηκε τέλος η συμβολή έμπειρων συναδέλφων από την Κύπρο.

Συνολικά συνεργάστηκαν 24 γιατροί ως μέλη των τεσσάρων ΕΕ. Δύο από τα έξι μέλη της κάθε ΕΕ είχαν την κύρια ευθύνη της συγγραφής. Η παράθεση των ονομάτων γίνεται κατά αλφαβητική σειρά πλην των δύο κύριων συγγραφέων που προηγούνται.

Συμμετείχαν άλλοι 140 ως μέλη των ΕΣ. Έλαβαν τα κείμενα και τους ζητήθηκε να σχολιάσουν αν οι θέσεις που διατυπώνονται απηχούν τη θέση της σύγχρονης βιβλιογραφίας, αν συμφωνούν με αυτές, αν η μορφή και η δομή του κειμένου ανταποκρίνονται στο σκοπό που φιλοδοξούν να υπηρετήσουν και, τέλος, αν υπάρχουν σημεία που δεν είναι επαρκώς ευκρινή. Από τα μέλη των ΕΣ προτάθηκαν και διατυπώθηκαν πολύ χρήσιμα και εποικοδομητικά σχόλια. Οι ΕΕ είχαν την ευθύνη για τη διαμόρφωση των τελικών θέσεων. Ως «ομοφωνία» θεωρήθηκαν οι θέσεις που έγιναν αποδεκτές τουλάχιστον από το 75% των μελών.

Έγινε προσπάθεια βιβλιογραφικής διερεύνησης στη βάση δεδομένων PubMed. Η αναζήτηση των σχετικών άρθρων στηρίχθηκε σε βασικά και εναλλακτικά λήμματα που περιγράφουν το κάθε θέμα με τη μεγαλύτερη δυνατή πληρότητα. Αξιολογήθηκαν μόνο οι αγγλόφωνες μελέτες που δημοσιεύτηκαν μετά το 2003, μέχρι τον Ιούνιο 2011. Από το σύνολο των άρθρων που εντοπίστηκαν, κατά σειρά προτεραιότητας μελετήθηκαν και αξιολογήθηκαν οι μετα-αναλύσεις, οι σημαντικές ανασκοπήσεις, οι μεγάλες κλινικές μελέτες και οι μελέτες παρατήρησης. Προτιμήθηκαν οι δημοσιεύσεις σε περιοδικά υψηλού κύρους και αποδοχής αλλά και σε περιοδικά χαμηλότερου κύρους, όποτε αυτό κρίθηκε απαραίτητο. Δημοσιεύσεις στον ελληνικό ιατρικό τύπο αξιολογήθηκαν μόνο στην περίπτωση που παρουσίαζαν πληροφορίες τοπικού ενδιαφέροντος. Αξιολογήθηκαν μόνο πλήρεις δημοσιεύσεις (όχι περιλήψεις ή παρουσιάσεις σε Συνέδρια). Αναζητήθηκαν ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις που δεν εντοπίστηκαν κατά την αρχική αναζήτηση αλλά περιλαμβάνονταν ως αναφορές σε άρθρα που μελετήθηκαν. Τέλος, ελήφθησαν υπόψη τα αντίστοιχα κεφάλαια των πρόσφατων εκδόσεων αγγλόφωνων βιβλίων Παιδοπνευμονολογίας και ασφαλώς, τα κείμενα των προηγούμενων Ελληνικών Ομοφωνιών.

Για την εξασφάλιση μεθοδολογικής αρτιότητας στη διαδικασία έκδοσης των θέσεων Ομοφωνίας, Επιστημονικός Σύμβουλος ήταν ο επιδημιολόγος-βιοστατιστικός Αναπληρωτής Καθηγητής κος Δημοσθένης Παναγιωτάκος.

Η διαδικασία στο σύνολό της, από τη λήψη της απόφασης για επαναδιατύπωση των θέσεων Ομοφωνίας μέχρι σήμερα, μόλις πριν την εκτύπωση, διήρκεσε 12 μήνες.

Η ΔΟΜΗ

Προκειμένου να εξασφαλισθεί η πληρότητα των κειμένων, η επαρκής τεκμηρίωση, αλλά και η χρηστικότητα, υιοθετήθηκε και στην παρούσα έκδοση η άποψη της παράλληλης δημοσίευσης δύο κειμένων: του αναλυτικότερου και του συνοπτικότερου. Κρίθηκε σκόπιμη η παράθεση ενός πληρέστερου, για να δοθεί η δυνατότητα της πιο ολοκληρωμένης διατύπωσης και της καλύτερης αιτιολόγησης των θέσεων. Επιπλέον, θεωρήθηκε χρήσιμη η παράθεση ικανού αριθμού βιβλιογραφικών αναφορών, ώστε να παρέχεται στον αναγνώστη η δυνατότητα πρόσβασης στις πηγές και άντλησης λεπτομερέστερων πληροφοριών.

Το συνοπτικότερο κείμενο, που αναφέρεται ως παράρτημα στις τελευταίες σελίδες του βιβλίου είναι χρηστικότερο. Παρατίθενται με απλότητα οι κατευθυντήριες οδηγίες που ενδιαφέρουν άμεσα το γιατρό χωρίς επεξηγήσεις.

Τέλος, μέσα στα αναλυτικά κείμενα και σε περίοπτη θέση διατυπώνονται αυτόνομα και πολύ περιληπτικά τα *Κύρια Σημεία* κάθε ενότητας.

Δε χρησιμοποιούνται αλγόριθμοι προκειμένου να αποφευχθεί η υπεραπλούστευση των προτεινόμενων θέσεων ή η σύγχυση που ίσως δημιουργείται κατά την ανάγνωσή τους. Επίσης, παρά την επιστημονική αυστηρότητα που τηρήθηκε στη διαδικασία διατύπωσης των θέσεων Ομοφωνίας, δεν αναφέρονται επίπεδα τεκμηρίωσης. Τούτο έγινε σκόπιμα για να διατηρηθεί η απλότητα των κειμένων και να αποφευχθεί η σύγχυση του μη εξοικειωμένου αναγνώστη.

Η παρούσα διατύπωση των θέσεων Ομοφωνίας για τη διάγνωση και αντιμετώπιση του ασθματικού παροξυσμού, της οξείας βρογχιολίτιδας, της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας και της χρήσης των συσκευών χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων αποτελεί μια συλλογική προσπάθεια. Ως Επιμελητές της έκδοσης εκφράζουμε ειλικρινείς ευχαριστίες προς όλους όσοι συνέδραμαν την προσπάθεια και διέθεσαν τον πολύτιμο χρόνο τους, αλλά ακόμα περισσότερο τη γνώση και την εμπειρία τους. Ευχαριστούμε τον πρόεδρο κύριο Φ. Τσιλιγιάννη και τα μέλη του Δ.Σ. της Ελληνικής Παιδοπνευμονολογικής Εταιρείας που μας εμπιστεύτηκαν το εγχείρημα.

Ο κοινός στόχος που όλοι μας υπηρετούμε είναι η περιφρούρηση της υγείας του παιδιού και η απαλλαγή του από την αρρώστια, όταν αυτή το προσβάλλει. Επιδίωξή μας είναι να το ανακουφίσουμε ώστε να αναπνέει ελεύθερα. Η βοήθεια που του προσφέρουμε καθώς αισθάνεται την αγωνία της δύσπνοιας, είναι ίσως η μεγαλύτερη επιβεβαίωση της επιτυχούς διεκπεραίωσης της αποστολής μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

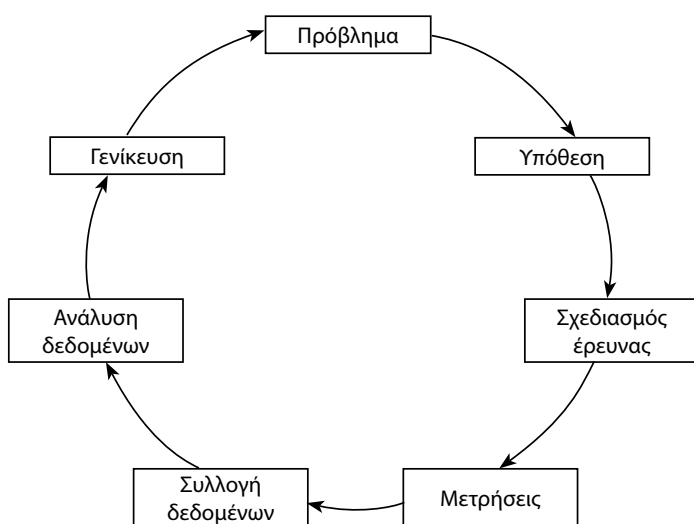
1. WHO Handbook for guideline development. (Revised March 2010). Available from url: http://www.who.int/hiv/topics/mtct/grc_handbook_mar2010_1.pdf
2. Methodology Manual and Policies From the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. June 2010. Available from url: http://assets.cardiosource.com/Methodology_Manual_for_ACC_AHA_Writing_Committees.pdf
3. Priftis K, Paliatso AG, Panagiotopoulou-Gartagani P, Kotsonis K, Tapratzi-Potamianou P. Decrease in childhood asthma admissions in Athens, Greece from 2001 to 2005. *Acta Paediatr* 2007; 96:924-925.
4. Anthracopoulos MB, Pandiora A, Fouzas S, Panagiotopoulou E, Liolios E, Priftis KN. Sex-specific trends in prevalence of childhood asthma over 30 years in Patras, Greece. *Acta Paediatr* 2011; 100:1000-1005.
5. Gustafsson PM, Watson L, Davis KJ, Rabe KF. Poor asthma control in children: evidence from epidemiological surveys and implications for clinical practice. *Int J Clin Pract* 2006; 60:321-334.
6. Reeves MJ, Bohm SR, Korzeniewski SJ, Brown MD. Asthma care and management before an emergency department visit in children in western Michigan: how well does care adhere to guidelines? *Pediatrics* 2006; 117(4 Pt 2):S118-S126.
7. How will the new federal asthma guidelines affect your disease management programs? *Healthc Demand Dis Manag* 1997; 3:52-57.
8. Brand PL, Vaessen-Verberne AA. Differences in management of bronchiolitis between hospitals in The Netherlands. *Dutch Paediatric Respiratory Society. Eur J Pediatr* 2000; 159:343-347.
9. Everard ML. Acute bronchiolitis and croup. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56:119-133.
10. Green RJ, Zar HJ, Jeena PM, Madhi SA, Lewis H. South African guideline for the diagnosis, management and prevention of acute viral bronchiolitis in children. *S Afr Med J* 2010; 100:320, 322-325.
11. Bhogal S, Bourbeau J, McGillivray D, Benedetti A, Bartlett S, Ducharme F. Adherence to pediatric asthma guidelines in the emergency department: a survey of knowledge, attitudes and behaviour among health care professionals. *Can Respir J* 2010; 17:175-182.

Λήψη αποφάσεων στη Βιοϊατρική Έρευνα

Δημοσθένης Β. Παναγιωτάκος

Research is ... the systematic investigation into and study of materials and sources in order to establish facts and reach new conclusions ...
Oxford English Dictionary

Η σύγχρονη ιατρική των ενδείξεων (evidence based medicine) αποσκοπεί στην εφαρμογή των πληροφοριών που προκύπτουν από τις επιστημονικές έρευνες σε διάφορους τομείς της ιατρικής πρακτικής, με στόχο τη βελτίωση της υγείας του πληθυσμού. Συγκεκριμένα, επιδιώκει να εκτιμήσει την ποιότητα των διάφορων στοιχείων που σχετίζονται τόσο με τους κινδύνους όσο και με τα οφέλη που προκύπτουν από τα ατομικά χαρακτηριστικά ή τις διάφορες θεραπείες. Σύμφωνα με το Κέντρο της Αποδεικτικής Ιατρικής, «Η Αποδεικτική Ιατρική αποτελεί την ευσυνειδητή, σαφή και συνεπή χρήση των καλύτερων στοιχείων στη λήψη ορθών αποφάσεων για τη φροντίδα του κάθε ασθενή». Στην Εικόνα 1 παριστάνεται ο «κύκλος» της σύγχρονης έρευνας. Αρχίζει με τον προβληματισμό για την ανάδειξη της νέας γνώσης, συνεχίζει με την διαμόρφωση των ερευνητικών υποθέσεων, τον προσδιορισμό του μεθοδολογικού σχεδιασμού της έρευνας, τον καθορισμό των μετρήσιμων χαρακτηριστικών και του δείγματος, την ανάλυση των δεδομένων και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, και κλείνει στη γενίκευση των αποτελεσμάτων ... για να αρχίσει και πάλι από τον προβληματισμό για



Εικόνα 1. Ο κύκλος της σύγχρονης έρευνας

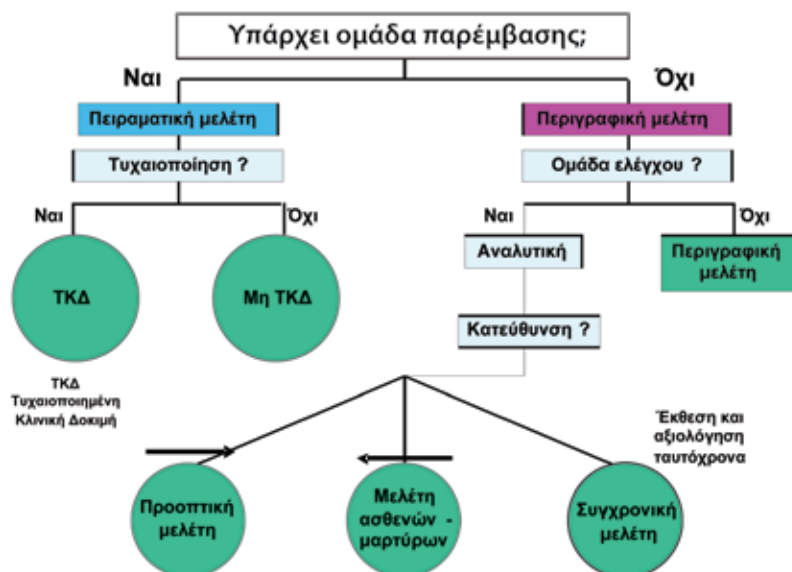
νέα έρευνα! Τα είδη της έρευνας διακρίνονται, ανάλογα με το σχεδιασμό τους στην Εικόνα 2.

Ακρογωνιαίος λίθος στην έρευνα είναι η ποιότητα των αποφάσεων. Τα ισχυρότερα στοιχεία για θεραπευτικές παρεμβάσεις προέρχονται από τη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων, διπλά-τυφλών, ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών. Αντίθετα, οι υποθετικές αναφορές και οι απόψεις των ειδικών δεν έχουν ιδιαίτερη αξία. Η Αμερικάνικη Εταιρεία Ιατρικής των Ενδείξεων κατατάσσει τις επιστημονικές ενδείξεις με την ακόλουθη σειρά:

- Στοιχεία που αποκτήθηκαν από περισσότερες από μία τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ή μετα-αναλύσεις (Επίπεδο I),
- Στοιχεία που αποκτήθηκαν από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές χωρίς τυχαιοποίηση (Επίπεδο II-1), ή στοιχεία που αποκτήθηκαν από προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες ή μελέτες ασθενών-μαρτύρων (Επίπεδο II-2), ή στοιχεία που αποκτήθηκαν από πολλαπλές σειρές δοκιμών με ή χωρίς παρέμβαση (Επίπεδο II-3),
- Απόψεις από καταξιωμένους επιστήμονες, οι οποίες βασίζονται στην κλινική τους εμπειρία, τις περιγραφικές μελέτες ή σε αναφορές ειδικών επιτροπών (Επίπεδο III).

Η Βρετανική Εθνική Υπηρεσία Υγείας χρησιμοποιεί ένα παρόμοιο σύστημα κατηγοριοποίησης (Πίνακας 1). Κάθε φορά που πρέπει να επιλεγθεί η καταλληλότερη μέθοδος ανάμεσα σε πολλές εναλλακτικές, ο ερευνητής αναλαμβάνει το ρόλο να βοηθήσει σε αυτήν την επιλογή βασιζόμενος στο επίπεδο των ενδείξεων. Ιδιαίτερα όταν οι αποφάσεις είναι περίπλοκες και απαιτούν προσεκτική μελέτη και συστηματική αναθεώρηση των διαθέσιμων πληροφοριών, η συμβολή του ερευνητή είναι καθοριστική.

Η ιατρική των ενδείξεων επιδιώκει να εκφράσει τα αποτελέσματα της έρευνας χρησιμοποιώντας αυστηρές στατιστικές μεθόδους. Το p είναι ένας από τους στατιστικούς όρους με την πιο ευρεία χρήση στη λήψη αποφάσεων στις βιοιατρικές έρευνες, και ο οποίος βοηθάει τους ερευνητές στο να εξάγουν συμπεράσματα σχετικά με τη στατιστική, αλλά όχι τη βιο-



Εικόνα 2. Τα είδη της έρευνας ανάλογα με το σχεδιασμό τους (Grimes and Schulz, Lancet 2002; 359:57-61), ΤΚΔ: Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή

Πίνακας 1. Σύστημα κατηγοριοποίησης επιστημονικών ενδείξεων της Βρετανικής Εθνικής Υπηρεσίας Υγείας - UK National Health Service (Levels of evidence)

Επίπεδο Α: Μετα-αναλύσεις, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ή/και προοπτικές επιδημιολογικές έρευνας

Επίπεδο Β: Τα δεδομένα προέρχονται από πολυκεντρικές προοπτικές ή ασθενών-μαρτύρων επιδημιολογικές μελέτες

Επίπεδο C: Τα δεδομένα προέρχονται από σειρές ασθενών

Επίπεδο D: Τα στοιχεία βασίζονται στη γνώμη των ειδικών

κλινική, σημαντικότητα της έρευνας. Πολλές φορές όμως, ο όρος p παρερμηνεύεται, ενώ άλλες φορές υπερεκτιμάται, γεγονός που οδηγεί σε σοβαρά μεθοδολογικά λάθη.

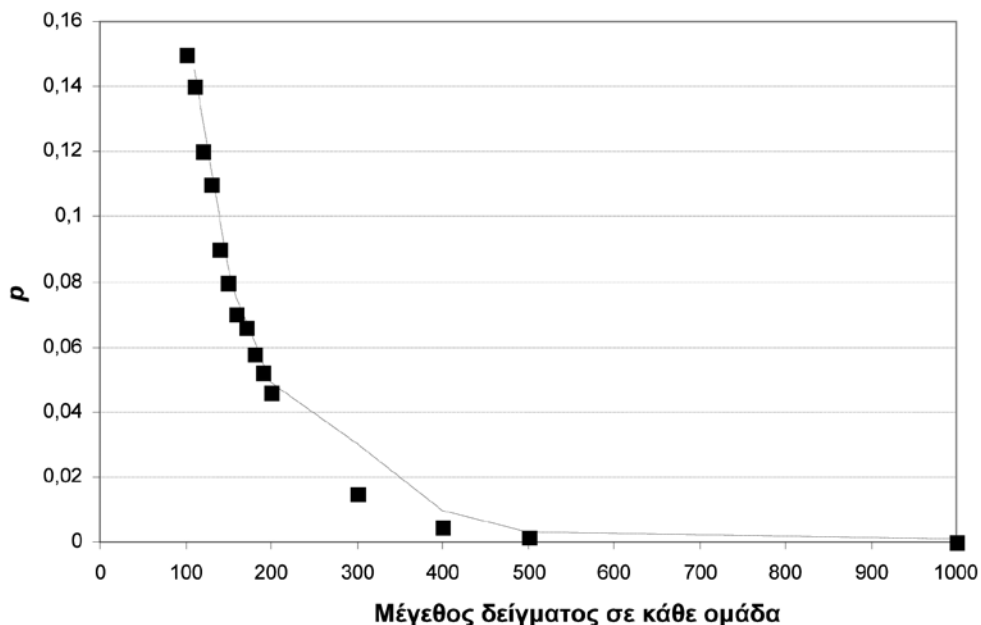
Στη στατιστική επιστήμη με p ορίζεται η πιθανότητα να προκύψει αποτέλεσμα τουλάχιστον τόσο ακραίο όσο εκείνο που παρατηρήθηκε στο βιολογικό ή κλινικό πείραμα ή στην επιδημιολογική έρευνα, με την προϋπόθεση ότι η μηδενική υπόθεση δεν μπορεί να απορριφθεί. Η πιθανότητα p συνοδεύει κάθε έλεγχο υποθέσεων και προκύπτει με βάση το στατιστικό κριτήριο που χρησιμοποιείται. Με βάση μία αυστηρή μαθηματική στατιστική προσέγγιση το p είναι μία πιθανότητα η οποία προσδιορίζεται από το χώρο του δείγματος (δηλαδή, το σύνολο όλων των πιθανών αποτελεσμάτων του πειράματος) και έτσι η κατανομή του κάτω από τη μηδενική υπόθεση είναι ομοιόμορφη στο διάστημα $[0,1]$. Σύμφωνα με τη προσέγγιση του Fisher, η μηδενική υπόθεση ποτέ δεν επαληθεύεται, αλλά είναι πιθανόν να διαψευσθεί. Επιπλέον, ο Fisher προτείνει ως όριο της στατιστικής σημαντικότητας (δηλαδή το α) το 0,05. Αν το p είναι μικρότερο από α τότε υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που οδηγούν στην απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης.

Παρά την αξιοσημείωτη κριτική που δέχθηκε και εξακολουθεί να δέχεται αυτή η προσέγγιση, όλοι συμφωνούν ότι το επίπεδο σημαντικότητας πρέπει να αποφασίζεται πριν αναλυθούν τα δεδομένα και να συγκρίνεται με το p αφού γίνει ο έλεγχος. Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι τα p χρησιμοποιούνται ευρέως, υπάρχουν πολλές παρερμηνείες.

ΤΙ ΕΙΝΑΙ, ΚΑΙ ΤΙ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΤΟ p ...

Το p δεν είναι η πιθανότητα να επαληθευθεί η μηδενική υπόθεση και αυτό γιατί οι υποθέσεις δεν έχουν πιθανότητες στην κλασική στατιστική. Επιπρόσθετα, το p δεν είναι η πιθανότητα να απορριφθεί λανθασμένα η μηδενική υπόθεση. Η εσφαλμένη απόφαση κατά την οποία απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση ενώ είναι αληθής, ορίζεται ως σφάλμα Τύπου Ι. Αυτό το σφάλμα είναι μια εκδοχή της καλούμενης «πλάνης του εισαγγελέα» ("prosecutor's fallacy"). Το p δε δηλώνει το μέγεθος ή τη σημασία του παρατηρούμενου αποτελέσματος. Έτσι, ένα πολύ μικρό p , π.χ. 0,000... (συνήθως παρουσιάζεται ως $<0,001$) δε σημαίνει απαραίτητα μια πολύ ισχυρή συσχέτιση (συγκρινόμενο με το μέγεθος του αποτελέσματος που αποτελεί μέτρο της σχέσης μεταξύ δύο μεταβλητών, όπως ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, ο σχετικός κίνδυνος, ο συντελεστής συσχέτισης, το d του Cohen κ.τ.λ.). Επιπρόσθετα, το p επηρεάζεται από το μέγεθος του δείγματος. Για παράδειγμα, στην Εικόνα 3 απεικονίζεται η μείωση του p συναρτήσει του μεγέθους του δείγματος, διατηρώντας την παρατηρούμενη διαφορά σταθερή. Είναι προφανές ότι αν το αρχικό δείγμα διπλασιαστεί (δηλ. $n=200$ για κάθε είδος θεραπείας) τα αποτελέσματα της έρευνας αποκτούν στατιστική σημαντικότητα.

Ένα θέμα που επίσης επηρεάζει τη λήψη των ιατρικών αποφάσεων είναι οι πολλαπλές συγκρίσεις που συμβαίνουν όταν μια οικογένεια στατιστικών συμπερασμάτων μελετάται ταυτόχρονα. Για παράδειγμα, κάνοντας μόνο έναν έλεγχο υπόθεσης σε επίπεδο στατιστι-



Εικόνα 3. Η μείωση του p συναρτήσει του μεγέθους του δείγματος διατηρώντας την παρατηρούμενη διαφορά σταθερή

κής σημαντικότητας 5%, υπάρχει μόνο 5% πιθανότητα να προκύψει αποτέλεσμα τουλάχιστον τόσο ακραίο όσο αυτό που παρατηρείται όταν επαληθεύεται η μηδενική υπόθεση. Κάνοντας 100 ελέγχους, όμως, με όλες τις μηδενικές υποθέσεις να επαληθεύονται, είναι πιο πιθανό ότι τουλάχιστον μία μηδενική υπόθεση θα απορριφθεί. Αυτά τα σφάλματα ονομάζονται «θετικά σφάλματα» και για τον περιορισμό τους έχουν αναπτυχθεί πολλές μαθηματικές τεχνικές. Οι περισσότερες από αυτές τροποποιούν το επίπεδο σημαντικότητας α , προκειμένου να υπολογίσουν την επίδραση του ρυθμού του σφάλματος τύπου Ι και να κάνουν τη σύγκριση του p πιο ακριβή.

Για όλους τους παραπάνω λόγους, πολλά επιστημονικά περιοδικά προτείνουν στους συγγραφείς να παρουσιάζουν διαστήματα εμπιστοσύνης αντί για το p καθώς και μέτρα αποτίμησης του μεγέθους της σχέσης. Το $(1-\alpha)\%$ διάστημα εμπιστοσύνης είναι το διάστημα εκείνο, το οποίο περιέχει τη τιμή του υπολογιζόμενου δειγματικού μέτρου (π.χ. μέση τιμή, διαφορά δύο μέσων τιμών) ή στατιστικού κριτηρίου (π.χ. t -test, F -test) στον άγνωστο πληθυσμό αναφοράς με βεβαιότητα, δηλαδή πιθανότητα $(1-\alpha)\%$. Ο υπολογισμός των άκρων του διαστήματος, των λεγόμενων ορίων αξιοπιστίας, γίνεται με προσθαφαίρεση στο υπολογιζόμενο μέτρο του δειγματοληπτικού σφάλματος πολλαπλασιασμένο επί μια σταθερά της κατανομής του μέτρου (π.χ. z , t), και η οποία αλλάζει ανάλογα με το επίπεδο σημαντικότητας. Για παράδειγμα, αν σε ένα δείγμα έχει υπολογιστεί η μέση τιμή $\bar{x}$ ενός χαρακτηριστικού, τότε το 95% διάστημα εμπιστοσύνης της $\bar{x}$ θα είναι $(\bar{x} - 1,96 \times SE, \bar{x} + 1,96 \times SE)$, όπου 1,96

η τιμή του κριτηρίου z για $\alpha=5\%$ και $SE = \frac{s}{\sqrt{n}}$ το δειγματοληπτικό σφάλμα. Το διάστημα

εμπιστοσύνης χρησιμοποιείται για την καλύτερη αξιολόγηση της εγκυρότητας ενός στατιστικού μέτρου ή κριτηρίου στον πληθυσμό αναφοράς. Από πολλούς πλέον ερευνητές έχει υιοθετηθεί η χρήση των διαστημάτων εμπιστοσύνης ως συμπληρωματικών της στατιστικής σημαντικότητας p των ελέγχων, ενώ από ορισμένους άλλους τα διαστήματα εμπιστοσύνης έχουν αντικαταστήσει τη στατιστική σημαντικότητα, αφήνοντας στον αναγνώστη τη δυνατότητα να αποφασίσει για το μέγεθος της σημασίας των ευρημάτων.

Τέλος, το p δεν είναι η πιθανότητα ότι το πείραμα δε θα αποφέρει το ίδιο αποτέλεσμα μετά από k -επαναλήψεις. Για αυτό το λόγο, ο Killeen πρότεινε το p_{rep} ως εναλλακτικό μέτρο αντί του p , το οποίο υπολογίζει τη πιθανότητα επανάληψης ενός αποτελέσματος. Μια προσέγγιση του p_{rep} είναι η ακόλουθη:

$$p_{rep} = \left[1 + \left(\frac{p}{1-p} \right)^{\frac{2}{3}} \right]^{-1}$$

Όσο μικρότερο είναι το p τόσο μεγαλύτερο είναι το p_{rep} . Η Association for Psychological Science (APS) προτείνει στους συγγραφείς των επιστημονικών περιοδικών να παρουσιάζουν το p_{rep} αντί του p . Παρόλα αυτά όμως, έχει γίνει αξιοσημείωτη κριτική και για αυτήν την επιλογή. Για παράδειγμα, ένα μειονέκτημα του p_{rep} είναι ότι δε λαμβάνει υπόψη τις εκ των προτέρων πιθανότητες και δεν δίνει πρόσθετες πληροφορίες για τη σημαντικότητα του αποτελέσματος ενός δοθέντος πειράματος.

Στο κεφάλαιο αυτό έγινε μια προσπάθεια να παρουσιασθούν μεθοδολογικά κριτήρια για την εμπιστοσύνη του επιστήμονα στη λήψη αποφάσεων, και να ερμηνευθεί η σημασία του p , μία πολύ βασική πιθανότητα στις περισσότερες βιοϊατρικές έρευνες. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την εξαγωγή αποτελεσμάτων των κλινικών πειραμάτων ή των μελετών παρατηρήσεων, προτείνουν να παρουσιάζονται τα διαστήματα εμπιστοσύνης αντί ή μαζί με τα p , και να δίνονται τα μεγέθη των επιδράσεων των σχέσεων που διερευνώνται. Συμπερασματικά, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι παρά τα μειονεκτήματά του το p εξακολουθεί να έχει σημαντική αξία όταν χρησιμοποιείται και ερμηνεύεται σωστά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σταυρινός Β, Παναγιωτάκος ΔΒ. Βιοστατιστική. Αθήνα: Εκδόσεις Gutenberg; 2007.
2. Σπάρος Λ, Γαλάνης Π. Δοκίμια επιδημιολογίας. Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνου, 2006.
3. Τριχόπουλος Δ, Τζώνου Α, Κατσουγιάννη Κ. Βιοστατιστική. Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνου, 2000.
4. Elstein AS. On the origins and development of evidence-based medicine and medical decision making. *Inflamm Res* 2004; 53(Suppl 2):S184-S189.
5. Sackett DL, Straus SE, Richardson S, Rosenberg W, Haynes B. Επί ενδείξεων βασιζόμενη ιατρική (Ελληνική Μετάφραση). Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2002.
6. Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics 1: The P fallacy. *Ann Int Med* 1999; 130:995-1004.
7. Schervish MJ. P-values: What they are and what they are not. *Am Stat* 1996; 50:203-206.
8. Fisher RA. Statistical methods for research workers. London, UK: Oliver and Boyd Pub; 1950.
9. Nakagawa S, Cuthill IC. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. *Biol Rev* 2007; 82:591-605.
10. Rothman KJ. Random error and the role of statistics. In: *Epidemiology: An introduction*. New York: Oxford University Press; 2002: 113-129.
11. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1988; 108:258-265.
12. Killeen PR. An alternative to null-hypothesis significance tests. *Psychol Sci* 2005; 16:345-353.
13. Macdonald RR. Why replication probabilities depend on prior probability distributions: a rejoinder to Killeen. *Psychol Sci* 2005; 16:1006-1008.
14. Ioannidis JP. Effect of formal statistical significance on the credibility of observational associations. *Am J Epidemiol* 2008; 168:374-383.

Βασική ορολογία

Κώστας Δούρος, Κώστας Ν. Πρίφτης

Επειδή στα κείμενα που ακολουθούν περιλαμβάνονται όροι που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη αλλά δε γίνονται αντιληπτοί με τον ίδιο τρόπο από όλους, θεωρήθηκε σκόπιμο να περιληφθεί βραχεία επεξήγηση ορισμένων από αυτούς.

Περιγράφονται οι όροι που αφορούν στους αναπνευστικούς ήχους, ακουστούς με γυμνό αυτί ή το στηθοσκόπιο, ενώ περιλήφθηκαν και οι πολύ βασικές παράμετροι που χρησιμοποιούνται για τον λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής.

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΙ ΗΧΟΙ

Οι αναπνευστικοί ήχοι (*respiratory sounds*) που είναι ακουστοί με το γυμνό αυτί αναφέρονται ως *θορυβώδης αναπνοή (noisy breathing)*. Αποτελούν αντικειμενικό εύρημα κατά τη φυσική εξέταση, είναι επίσης σύμπτωμα αφού αναφέρονται από τους γονείς ή τους ίδιους τους νεαρούς ασθενείς. Αντίθετα, οι *πνευμονικοί ήχοι (lung sounds)* αποτελούν εύρημα ακουστό κατά την ακρόαση με το στηθοσκόπιο.¹⁻³

Παρότι οι αναπνευστικοί ήχοι αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της φυσικής εξέτασης του αναπνευστικού συστήματος και κατά συνέπεια της κλινικής πράξης, υπάρχει μείζον πρόβλημα στην περιγραφή αλλά και την κατανόηση του ευρήματος.⁴ Πολλές φορές δημιουργείται σύγχυση μεταξύ των γιατρών, και λόγω του συνεχώς αναβαθμιζόμενου ρόλου της τεχνολογίας στην κλινική πράξη, συχνά υποτιμάται η αξία τους.^{5,6} Τουτό διευκολύνεται από το γεγονός ότι η ταξινόμησή τους παραμένει σε μεγάλο βαθμό βασισμένη σε γνώμες ειδικών με περιορισμένη τεκμηρίωση.³ Η Ευρωπαϊκή Αναπνευστική Εταιρεία (European Respiratory Society) όρισε πρόσφατα ομάδα εργασίας για τεκμηριωμένη ταξινόμηση και αντιστοίχιση των όρων στις διάφορες ευρωπαϊκές γλώσσες με σκοπό την προώθηση της εκπαίδευσης στην ορθή αναγνώριση των αναπνευστικών ήχων με την οργάνωση της “*European reference database on respiratory sounds*”.

1. Θορυβώδης αναπνοή

Η ορολογία της θορυβώδους αναπνοής είναι συχνά συγκεχυμένη και ασαφής, τούτο δε, όχι μόνο στην Ελληνική αλλά και σε πολλές άλλες γλώσσες.^{4,7,8} Οι όροι που χρησιμοποιούνται είναι κατά κανόνα ηχοποίητοι.^{4,7} Ηχοποίητοι όροι χρησιμοποιούνται συχνά και από τους ίδιους τους ασθενείς, που ενίοτε παρεισφρεύουν στο ιατρικό λεξιλόγιο με αποτέλεσμα να επιτείνεται η σύγχυση.^{9,10} Ωστόσο, οι αναπνευστικοί ήχοι που συνήθως περιγράφονται στους παιδιατρικούς ασθενείς ταξινομούνται ως εξής.^{3,11}

1.1. Συριγμός (*wheezing*)

Η λέξη συριγμός σημαίνει σφύριγμα και προέρχεται από το ρήμα «συρίζω».^{12,13} Είναι προτιμότερος του όρου «συρίττουσα αναπνοή» ο οποίος περιγράφει την ίδια έννοια περιφραστικά. Στην καθημερινή κλινική πρακτική χρησιμοποιούνται από τους γονείς για τον ίδιο λόγο και άλλοι όροι, όπως «σφύριγμα», «βράσιμο», «γατάκια» ή «χουρχουρητό», χωρίς όμως να είναι βέβαιο ότι εννοούν πάντοτε τον ίδιο ήχο.

Ο ήχος που αποδίδεται με τον όρο συριγμός είναι συνεχής, μουσικός, συνήθως πολυτονικός, ακουστός κυρίως κατά την εκπνοή, ενδεχομένως και κατά την εισπνοή με μικρότερη διάρκεια.³

Παράγεται όταν υπάρχει στένωση των μεγάλων αεροφόρων οδών και η γραμμική ροή του αέρα μετατρέπεται σε στροβιλώδη. Στις μικρές αεροφόρες οδούς η ροή παραμένει χαμηλή με συνέπεια να μην είναι ακουστή ακόμα και στην περίπτωση που προκληθεί στένωση.

Περιγράφονται δύο μηχανισμοί που μπορεί να οδηγήσουν στη δημιουργία στένωσης του αυλού των μεγάλων αεροφόρων οδών και εξ αιτίας αυτής να προκληθεί συριγμός:^{1,3,14,15}

- Η γενικευμένη απόφραξη των μέσων και μικρών αεραγωγών, όπως συμβαίνει π.χ. στο άσθμα, έχει ως συνέπεια τη δημιουργία αυξημένης θετικής ενδοθωρακικής πίεσης κατά την εκπνοή, και αυτή με τη σειρά της τη δυναμική συμπίεση των τοιχωμάτων των κεντρικών ενδοθωρακικών αεραγωγών (τραχεία, μεγάλοι βρόγχοι).
- Μπορεί επίσης να είναι συνέπεια τοπικής απόφραξης της ενδοθωρακικής τραχείας ή των κεντρικών βρόγχων, σταθερής, όπως συμβαίνει π.χ. κατά την εισρόφηση ξένου σώματος, ή δυναμικής, όπως εντοπισμένη τρχειομαλάκυνση.

Ο συριγμός συναντάται συχνότερα στη βρεφική και παιδική ηλικία από ό,τι στους ενηλίκους διότι: 1) η τραχεία και οι μεγάλοι βρόγχοι είναι ευενδοτότεροι και 2) η σχέση της αντίστασης του αέρα που δημιουργείται από τη στένωση των περιφερικών αεραγωγών και του μεγέθους του αεραγωγού είναι εκθετική, γεγονός που συνεπάγεται την ευκολότερη ανάπτυξη του μηχανισμού της δυναμικής συμπίεσης των κεντρικότερων αεραγωγών.^{3,11}

1.2. Σιγμός (*stridor*)

Είναι λέξη συνώνυμη του συριγμού και προέρχεται από το ρήμα «σίζω».^{12,13}

Ο ήχος που αποδίδεται με τον όρο είναι συνεχής, τραχύς, με μουσική χροιά, συνήθως υψίσυχνος, μονοτονικός, κυρίως εισπνευστικός. Σε βαρύτερες περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχει και ήπιο εκπνευστικό στοιχείο που μερικές φορές προσομοιάζει με συριγμό.^{3,11,14,15}

Παράγεται από την αυξημένη ταχύτητα και στροβιλώδη ροή του αέρα που αναπτύσσεται εξ αιτίας κάποιας απόφραξης στην περιοχή του λάρυγγα ή της εξωθωρακικής μοίρας της τραχείας. Το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα λειτουργεί ως αντηχείο που οδηγεί στη διαμόρφωση του συγκεκριμένου ήχου.

Για την εκδήλωση του σιγμού ενοχοποιούνται:^{3,11,14,15}

- Οι δονήσεις των αρυταινοεπιγλωττιδικών πτυχών και της γλωττίδας που προκαλούνται όταν το πρόβλημα της στένωσης ή της απόφραξης εντοπίζεται στην είσοδο του λάρυγγα ή στην υπογλωττιδική περιοχή,
- Η δυναμική συμπίεση (στένωση) της τραχείας κατά την εισπνοή που λόγω της απόφραξης του εξωθωρακικού αεραγωγού απαιτείται επιπλέον αρνητική ενδοθωρακική πίεση προκειμένου να διατηρηθεί φυσιολογικός κυψελιδικός αερισμός.

Στα μικρά παιδιά η τραχεία είναι σχετικά ευένδοτη και η δυναμική συμπίεση μπορεί να παρουσιαστεί ευκολότερα από ό,τι στους ενηλίκους.

Σημειώνεται ότι, σε αντίθεση με την εξωθωρακική, η ενδοθωρακική τραχεία κατά την

εισπνοή τείνει να διαταθεί διότι η πίεση έξω από αυτήν είναι χαμηλότερη αυτή που αναπτύσσεται ενδοτραχειακά.³

1.3. Γογγυσμός (*grunting*)

Ετυμολογικά προέρχεται από το ρήμα «γογγύζω».^{12,13}

Ο ήχος που περιγράφει είναι συνεχής, εκπνευστικός, με μουσικό χαρακτήρα χαμηλής συχνότητας και φτωχό σε αρμονικούς.^{3,16}

Προκαλείται από τη μερική σύγκλιση της γλωττίδας κατά την εκπνοή. Πιστεύεται ότι πρόκειται για προσπάθεια παράτασης της εκπνοής και διατήρησης υψηλής τελοεκπνευστικής ενδοκυψελιδικής πίεσης (auto-PEEP), ώστε να περιοριστεί η σύμπτωση των περιφερικών αεραγωγών όταν ελλείπει επαρκής ποσότητα επιφανειοδραστικού παράγοντα.^{11,16}

Αποτελεί κλασική εκδήλωση θορυβώδους αναπνοής στο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών, αλλά παρουσιάζεται και σε άλλες παθήσεις όπου πάσχουν οι κυψελίδες ή και ο υπεζωκότας.¹⁶

1.4. Ρεγχασμός (*snoring*)

Είναι το κοινό ροχαλιτό. Ετυμολογικά προέρχεται από το ρήμα «ρέγχω ή ρέγκω» που σημαίνει ροχαλίζω.^{12,13}

Είναι ήχος συνεχής, εισπνευστικός ή/και εκπνευστικός, ανώμαλης ποιότητας.

Παράγεται από τη μερική απόφραξη του ανώτερου αναπνευστικού, συνηθέστερα στην περιοχή του στοματοφάρυγγα. Πιστεύεται ότι παράγεται από δονήσεις της σταφυλής, της μαλακής υπερώας, της γλώσσας και των άλλων μαλακών μορίων της περιοχής. Εκδηλώνεται κυρίως κατά την ώρα του ύπνου REM που είναι χαλαρότεροι οι μύες του στοματοφάρυγγα.^{3,15}

Η συνηθέστερη αιτία επίμονου νυκτερινού ρεγχασμού στα παιδιά είναι η υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των αμυγδαλών.¹⁷

1.5. Κροταλισμός (;) (*rattling*)

Πρόκειται κατ' αρχήν για όρο αδόκιμο, αφού δεν περιλαμβάνεται στο χρησιμοποιούμενο ελληνικό ιατρικό λεξιλόγιο, αλλά για ήχο πολύ συνήθη στην κλινική παιδιατρική. Δυστυχώς, δεν υπάρχει ακριβής ελληνικός όρος που να αποδίδει τον συγκεκριμένο ήχο. Ο αντίστοιχος αγγλικός όρος «rattling» ή «ruttling» χρησιμοποιείται ευρύτατα στις αγγλόφωνες χώρες. Η λέξη «rattle» ή «ruttle» σημαίνει κροταλίζω, «ποιώ κρότον δια της συγκρούσεως κροτάλων, παίζω τα κρόταλα», κουδουνίζω.^{3,12,13}

Είναι ήχος τραχύς, ασυνεχής, ακανόνιστος, κυρίως εισπνευστικός, χωρίς μουσικό στοιχείο (θόρυβος). Μπορεί να γίνει αισθητός και με την τοποθέτηση της παλάμης στο στήθος του παιδιού. Θυμίζει κόχλασμα ή τον ήχο που κάνουν τα βότσαλα της παραλίας καθώς κινούνται με το κύμα.^{3,18}

Πολλοί γονείς το χαρακτηρίζουν επίσης ως «βράσιμο», όρο τον οποίο χρησιμοποιούν συχνά τόσο οι γονείς, όσο και οι γιατροί για το συριγμό.⁹

Ο μηχανισμός με τον οποίο παράγεται δεν είναι απολύτως εξακριβωμένος. Ίσως οφείλεται στην αντίχρηση από τη μετακίνηση υπερπαραγόμενων βλεννών στο φάρυγγα, στην τραχεία ή στους μεγάλους βρόγχους.

1.6. Ρουθούνισμα (*snuffle, snort*)

Προέρχεται από το ρήμα «ρουθουνίζω» που σημαίνει «αναπνέω από τα ρουθούνια κάνοντας θόρυβο».^{12,13} Είναι συνώνυμος με τον όρο «μυχθισμός» που σημαίνει «φύσημα από

τη μύτη με τα χείλη κλειστά». Ο όρος «μυκηθμός» που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη, στην κυριολεξία σημαίνει «το μουγκρητό του βοδιού, το μουγκανητό».^{12,13,19}

Περιγράφει τον ήχο που προέρχεται από τη δίοδο του αέρα από τη ρινική οδό. Είναι μη μουσικός ήχος, ακουστός στην εισπνοή αλλά και την εκπνοή.³ Μπορεί να συνοδεύεται από ρινικές εκκρίσεις, μπορεί να προκαλείται από απλή ρινική συμφόρηση ή από απόφραξη της οπίσθιας ρινικής εισόδου, όπως στην περίπτωση των υπερτροφικών αδενοειδών.

2. Πνευμονικοί ήχοι

Κατά την ακρόαση με το στηθοσκόπιο, η προσοχή εστιάζεται πρώτα στην αναζήτηση των χαρακτηριστικών του φυσιολογικού αναπνευστικού ψιθυρίσματος στη θέση που εφαρμόζεται το στηθοσκόπιο. Συγκεκριμένα ελέγχεται:

- Η ένταση στην εισπνευστική και στην εκπνευστική φάση (φυσιολογικά το αναπνευστικό ψιθύρισμα είναι εντονότερο κατά την εισπνοή),
- Αν υπάρχει η παύση μεταξύ των δύο φάσεων,
- Αν έχει τον ανάλογο «όγκο» που εξαρτάται από το βάθος της αναπνοής και τη βατότητα των αεραγωγών.

Στη συνέχεια αναζητούνται αν υπάρχουν *πρόσθετοι πνευμονικοί ήχοι*.

Το 1985, η Διεθνής Εταιρεία Πνευμονικών Ήχων (International Lung Sounds Association) πήρε την πρωτοβουλία αναθεώρησης της ταξινόμησης των αναπνευστικών ήχων με έμφαση στην υιοθέτηση ενός απλού και πρακτικού συστήματος.^{19,20} Κριτήριο για την ταξινόμησή τους είναι η διάρκειά τους και με βάση αυτό ταξινομούνται σε τρίζοντες και ρόγχους.^{14,15,20,21}

2.1. Τρίζοντες (*crackles, rales*)

Πρόκειται για ήχους μη μουσικούς, κυρίως εισπνευστικούς, μικρής διάρκειας (<25 msec). Διακρίνονται σε *λεπτούς (fine)* και *παχείς (coarse)*.²⁰

Πιστεύεται ότι παράγονται από την αιφνίδια διάνοιξη μικρότερων αεραγωγών ή την ανάδευση των εκκρίσεων και τη ρήξη φυσαλίδων.^{14,15}

2.2. Ρόγχοι ή μουσικοί ρόγχοι (*wheeze*)

Είναι ήχοι συνεχείς, μουσικοί, κυρίως εκπνευστικοί, που συνοδεύονται από παράταση της εκπνοής (>100 msec). Διακρίνονται σε ρεγχάζοντες (χαμηλής συχνότητας, <200 Hz) και συρίττοντες (υψηλής συχνότητας, >400 Hz). Ο τρόπος παραγωγής τους είναι εκείνος που περιγράφηκε για το συριγμό.^{14,15,20}

Η ακριβής περιγραφή των ακροαστικών ευρημάτων, δεν περιλαμβάνει μόνο την απλή αναφορά των αναπνευστικών ήχων, αλλά πρέπει να συνοδεύεται και από την περιγραφή διαφόρων άλλων χαρακτηριστικών τους.

Τόσο για τους τρίζοντες όσο και για τους μουσικούς ρόγχους χρειάζεται να διευκρινίζεται αν είναι:

- διάσπαρτοι ή εντοπισμένοι,
- αραιοί ή πυκνοί,
- κατά την εισπνευστική ή την εκπνευστική φάση,
- στην αρχή ή στο τέλος της φάσης που τους ακούμε,
- σταθεροί (αναπαραγώγιμοι) ή ασταθείς.

Αν είναι εντοπισμένοι, πρέπει να γίνεται περιγραφή της περιοχής του θωρακικού τοιχώματος όπου ακροώνται, με τη βοήθεια των βασικών οδηγιών σημείων.

Είναι ευνόητο ότι με τη μεθοδικότερη φυσική εξέταση και την ακριβέστερη περιγραφή των ευρημάτων, διευκολύνεται η διαγνωστική προσπάθεια του κλινικού γιατρού και εκτιμάται σωστότερα η πορεία της νόσου.

ΒΑΣΙΚΟΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας προσφέρουν αξιολογες συμπληρωματικές πληροφορίες. Μερικές από τις δοκιμασίες αυτές προϋποθέτουν ειδική υποδομή –άλλες όμως όχι– ώστε να μπορούν να εκτελούνται εύκολα στο επίπεδο του παιδιατρικού ιατρείου ή του παιδιατρικού θαλάμου. Ως αντικειμενικοί δείκτες διευκολύνουν τη διάγνωση της νόσου, την εκτίμηση της βαρύτητας του επεισοδίου, την αξιολόγηση του βαθμού ανταπόκρισης στη χορηγούμενη αγωγή και την παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Ασφαλώς, οι πληροφορίες που παρέχουν δε μπορεί να είναι μονοσήμαντες, αλλά συνεκτιμώνται πάντοτε με τα κλινικά και τα άλλα εργαστηριακά δεδομένα.

Στις συνήθεις λειτουργικές δοκιμασίες περιλαμβάνονται η ροομέτρηση, και η σπιρομετρία. Οι παράμετροι που ελέγχονται αναφέρονται παρακάτω.

Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τις μετρήσεις των σπιρομετρικών δεικτών χρησιμοποιούνται τιμές αναφοράς, γνωστές ως «προβλεπόμενες». Η συσχέτιση στην καθημερινή πράξη εκφράζεται ως ποσοστό επί τοις εκατό (%).^{11,22,23}

1. Μέγιστη Εκπνευστική Ροή (Peak Expiratory Flow, PEF)

Είναι η μέγιστη ροή του αέρα που επιτυγχάνεται κατά τη βίαιη εκπνευστική προσπάθεια μετά από μία μέγιστη εισπνοή. Συχνά στην αγγλόφωνη βιβλιογραφία αναφέρεται και ως «Peak Expiratory Flow Rate, PEFR». Ωστόσο η χρησιμοποίηση του όρου «rate» είναι μάλλον αδόκιμη, αφού η ροή (flow) εμπεριέχει την έννοια «rate». Η PEF αντικατοπτρίζει το εύρος των μεγάλων αεραγωγών. Η τιμή που λαμβάνεται εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την προσπάθεια. Προς τούτο, για να είναι η συνεργασία και η προσπάθεια που καταβάλλει ο εξεταζόμενος επιτυχής, η εξέταση ζητείται σε παιδιά σχολικής ηλικίας και πλέον (>5-6 ετών), αφού έχουν προηγουμένως εκπαιδευθεί κατάλληλα.

2. Βίαια Εκπνεόμενος Όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in 1 second, FEV₁)

Πρόκειται για τον όγκο του αέρα που εκπνέεται βίαια (μετά από μέγιστη δυνατή εκπνευστική προσπάθεια) στο πρώτο δευτερόλεπτο και ακολουθεί αμέσως μετά μία μέγιστη εισπνοή. Και εδώ είναι απαραίτητη η συνεργασία του εξεταζόμενου, οπότε ζητείται σε παιδιά σχολικής ηλικίας και πλέον. Η δοκιμασία είναι εξαρτημένη από την προσπάθεια και γι' αυτό αντανακλά πιο αξιόπιστα –συγκριτικά με την PEF– τις μηχανικές ιδιότητες του πνεύμονα.

3. Βίαιη Ζωτική Χωρητικότητα (Forced Vital Capacity, FVC)

Είναι ο όγκος του αέρα που εκπνέεται βίαια από τη θέση της μέγιστης εισπνοής μέχρι τη θέση της μέγιστης εκπνοής. Είναι εξαρτημένη από την προσπάθεια.

4. Μέγιστη Μεσοεκπνευστική Ροή (Maximal Mid-Expiratory Flow, MMEF, FEF₂₅₋₇₅)

Είναι η μέση τιμή της ροής κατά τη διάρκεια της βίαιης εκπνευστικής προσπάθειας από το σημείο που ο εξεταζόμενος έχει εκπνεύσει το 25% μέχρι το 75% της FVC. Πρόκειται για χρήσιμο δείκτη που αντικατοπτρίζει τη διάμετρο των περιφερικών αεραγωγών. Απαιτεί τεχνικά άρτια εκπνευστική προσπάθεια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Forgacs P. Lung sounds. London: Bailliere Tindal; 1978.
2. Sovijärvi ARA, Vanderschoot J, Earis JE. Standardization of computerized respiratory sound analysis. *Eur Respir Rev* 2000; 10(77):585.
3. Mellis C. Respiratory Noises: How useful are they clinically? *Pediatr Clin N Am* 2009; 56:1-17.
4. Pasterkamp H, Montgomery M, Wiebicke W. Nomenclature used by health care professionals to describe breath sounds in asthma. *Chest* 1987; 92:346-352.
5. Markel H. The stethoscope and the art of listening. *N Engl J Med* 2006; 354:551-553.
6. Jauhar S. The demise of the physical exam. *N Engl J Med* 2006; 354:548-551.
7. Wilkins RL, Dexter JR, Murphy RL, DelBono EA. Lung sound nomenclature survey. *Chest* 1990; 98:886-889.
8. Staszko KF, Lincho C, Engelke Vda C, Fiori NS, Silva KC, Nunes EI, et al. Pulmonary auscultation terminology employed in Brazilian medical journals between January of 1980 and December of 2003. *J Bras Pneumol* 2006; 32:400-404.
9. Elphick HE, Sherlock P, Foxall G, Simpson EJ, Shiell NA, Primhak RA, et al. Survey of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child* 2001; 84:35-39.
10. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch Dis Child* 2000; 82:327-332.
11. Silverman M, O'Callaghan C, eds. Practical paediatric respiratory medicine. London: Arnold; 2001: 17-18.
12. Lidell HG, Scott R. Μέγα λεξικόν της Ελληνικής γλώσσης. Αθήνα: Ι. Σιδέρης; 1907.
13. Μπαμπινιώτης Γ. Λεξικό νέας Ελληνικής γλώσσας. Αθήνα: Κέντρο Λεξικογραφίας; 1998.
14. Pasterkamp H. The history and physical examination. In: Chernick V, Boat T, Wilmott RW, Bush A. eds. *Kending's Disorders of the respiratory tract in children*. 7th ed. Philadelphia PA: Saunders Elsevier; 2006: 75-93.
15. Brown MA, von Mutius E, Morgan WJ. Clinical assessment and diagnostic approach to common problems. In: Taussig LM, Landau LI. Eds. *Pediatric Respiratory Medicine*, 2nd Ed, Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008: 107-133.
16. Poole SR, Chetham M, Anderson M. Grunting respirations in infants and children. *Pediatr Emerg Care* 1995; 11:158-161.
17. Guilleminault C, Lee JH, Chan A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:775-785.
18. Elphick HE, Ritson S, Rodgers H, Everard ML. When a "wheeze" is not a wheeze: acoustic analysis of breath sounds in infants. *Eur Respir J* 2000; 16:593-597.
19. Βυζάντιος Σκαρλάτος Δ. Λεξικόν της καθ' ημάς ελληνικής διαλέκτου, μεθρμνημένης εις το αρχαίον ελληνικόν και το γαλλικόν. Β' έκδοση, Αθήνα: 1857.
20. Cugell DW. Lung sound nomenclature. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1016.
21. Mikami R, Murao M, Cugell DW, Chretien J, Cole P, Meier-Sydow J, et al. International Symposium on Lung Sounds. Synopsis of proceedings. *Chest* 1987; 92:342-345.
22. Castile RG. Pulmonary function testing in children. In: Chernick V, Boat T, Wilmott RW, Bush A. eds. *Kending's Disorders of the respiratory tract in children*. 7th ed. Philadelphia PA: Saunders Elsevier; 2006: 196-214.
23. Sly PD, Collins RA, Morgan WJ. Lung function in cooperative children. In: Taussig LM, Landau LI. Eds. *Pediatric Respiratory Medicine*, 2nd Ed, Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008: 171-178.

Η παλμική οξυμετρία στην παιδιατρική πράξη

Σωτήρης Φούζας, Μιχάλης Β. Ανθρακόπουλος

Η παλμική οξυμετρία επιτρέπει σε πραγματικό χρόνο τη μη επεμβατική εκτίμηση της οξυγόνωσης του αρτηριακού αίματος. Η μέθοδος είναι σήμερα διαθέσιμη σε όλα τα επίπεδα παιδιατρικής φροντίδας, ενώ η μέτρηση του κορεσμού αιμοσφαιρίνης θεωρείται πλέον από πολλούς ως το 5^ο ζωτικό σημείο.¹ Ωστόσο, οι γνώσεις του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού σχετικά με τις αρχές λειτουργίας και τους περιορισμούς της παλμικής οξυμετρίας είναι ελλιπείς.²

ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε O_2 με το παλμικό οξύμετρο (SpO_2) βασίζεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της απορρόφησης φωτεινής ενέργειας από την αιμοσφαιρίνη και τους ιστούς. Η μη οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (Hb^-) παρουσιάζει μεγαλύτερη απορρόφηση ενέργειας στο φάσμα του ερυθρού σε σχέση με την οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (Hb^{O_2}), ενώ ακριβώς το αντίστροφο ισχύει για την απορρόφηση στο φάσμα του υπέρυθρου (Εικόνα 1). Έτσι, με τη μέτρηση της αναλογίας απορρόφησης ενέργειας στο φάσμα του ερυθρού και του υπέρυθρου μπορεί να προσδιοριστεί η αναλογία Hb^-/Hb^{O_2} και τελικά η εκατοστιαία συγκέντρωση Hb^{O_2} . Σε επίπεδο ιστών, η απορρόφηση φωτεινής ενέργειας *in vivo* εξαρτάται τόσο από το είδος του ιστού όσο και από την αιμάτωσή του, δηλαδή τελικά από την ποσότητα αιμοσφαιρίνης στο αίμα του αρτηριακού και φλεβικού του δικτύου. Σε σύντομα χρονικά διαστήματα, η απορρόφηση φωτεινής ενέργειας από ιστούς όπως το δέρμα, το υποδόριο λίπος, οι μύες και τα οστά παραμένει σταθερή, όπως θεωρητικά σταθερή είναι και η απορρόφηση από την αιμοσφαιρίνη του φλεβικού αίματος. Αντίθετα, η απορρόφηση φωτεινής ενέργειας από την αιμοσφαιρίνη του αρτηριακού αίματος παρουσιάζει παλμικές διακυμάνσεις που οφείλονται στη μεταβολή του όγκου του αρτηριακού αίματος που διατρέχει τους ιστούς κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου.

Τα σύγχρονα παλμικά οξύμετρα διαθέτουν έναν πομπό, ο οποίος αποτελείται από δύο διόδους εκπομπής φωτός που εκπέμπουν με διαδοχικές εναλλαγές στο φάσμα του ερυθρού (660 nm) και του υπέρυθρου (940 nm). Η εκπεμπόμενη φωτεινή ενέργεια συλλέγεται από ειδικό δέκτη, αφού πρώτα το μεγαλύτερο μέρος της έχει απορροφηθεί από τους ιστούς. Η απορρόφηση που οφείλεται στην αιμοσφαιρίνη του αρτηριακού αίματος μπορεί να απομονωθεί και το τελικό σήμα να αποτυπωθεί ηλεκτρονικά (πληθυσμογραφική καμπύλη).

Για τον υπολογισμό του SpO_2 γίνεται αντιστοίχιση της αναλογίας απορρόφησης στο φάσμα του ερυθρού και του υπέρυθρου με τις τιμές κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε O_2 που προκύπτουν από φασματοσκοπικές μετρήσεις αρτηριακού αίματος (SaO_2) σε υγιείς ενηλίκους οι οποίοι εθελοντικά έχουν τεθεί σε συνθήκες σταδιακού αποκορεσμού έως το 80-85%. Η αντιστοίχιση πραγματοποιείται με ειδικούς αλγόριθμους που είναι συνήθως μοναδικοί για

τον κάθε κατασκευαστή. Τα σύγχρονα παλμικά οξύμετρα παρουσιάζουν εξαιρετική ακρίβεια με απόκλιση <2%.³ Πρέπει ωστόσο να τονισθεί ότι οι επιδόσεις αυτές ισχύουν μόνο για επίπεδα $\text{SpO}_2 \geq 80\text{-}85\%$, ενώ σε χαμηλότερες τιμές η απόκλιση μπορεί να είναι σημαντική.³

Η τοποθέτηση στο σημείο μέτρησης πρέπει να γίνεται έτσι ώστε πομπός και δέκτης να βρίσκονται ακριβώς απέναντι και μεταξύ τους να παρεμβάλλονται 5-10 mm ιστού. Συνηθισμένες θέσεις μέτρησης είναι η τελική φάλαγγα των δακτύλων, ο λοβός του αυτιού και η ρινική πυραμίδα, ενώ στα νεογνά και στα μικρά βρέφη χρησιμοποιούνται ειδικά σχεδιασμένοι αισθητήρες που τοποθετούνται στις παλάμες και τα πέλματα. Λιγότερο συνηθισμένες θέσεις μέτρησης είναι η παρειά και η γλώσσα.⁴

Οι φυσιολογικές τιμές του SpO_2 παρουσιάζουν ευρεία διακύμανση ανάλογα με την ηλικία, το υψόμετρο και την ώρα της ημέρας. Στα παιδιά ο SpO_2 στο επίπεδο της θάλασσας κυμαίνεται από 95 έως 100%, ενώ τα κατώτερα φυσιολογικά όρια είναι κατά 1-2% χαμηλότερα σε νεογνά και βρέφη. Οι τιμές κορεσμού μειώνονται όσο αυξάνει το υψόμετρο, ενώ κατά τη διάρκεια της ημέρας μεγιστοποιούνται αργά το απόγευμα και ελαχιστοποιούνται τις πρώτες πρωινές ώρες. Χαμηλές τιμές παρατηρούνται επίσης κατά τη διάρκεια του ύπνου.^{1,4}

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Ο SpO_2 δεν συμπίπτει απόλυτα με τον SaO_2 και φυσικά δεν είναι ταυτόσημος με τη μερική τάση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (PaO_2). Αν και ο SpO_2 και η PaO_2 συνδέονται μεταξύ τους μέσω της καμπύλης αποδέσμευσης (κορεσμού) της αιμοσφαιρίνης, η σχέση τους δεν είναι γραμμική, με αποτέλεσμα σε επίπεδα κορεσμού >92% μικρές μεταβολές του SpO_2 να αντιστοιχούν σε δυσανάλογα μεγαλύτερες μεταβολές της PaO_2 (Εικόνα 2).⁵ Επίσης, ο SpO_2 εκφράζει τον κορεσμό σε O_2 μόνο της λειτουργικής αιμοσφαιρίνης, δηλαδή της αιμοσφαιρίνης που είναι ικανή να δεσμεύσει, να μεταφέρει και να αποδώσει O_2 . Αυτή ωστόσο, δεν συμπίπτει πάντα με την ολική αιμοσφαιρίνη, όπως συμβαίνει για παράδειγμα σε περιπτώσεις ύπαρξης παθολογικών αιμοσφαιρινών.⁶ Τέλος, ο SpO_2 δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την επάρκεια του αερισμού και την οξεοβασική ισορροπία.^{4,6}

Οι περιορισμοί της παλμικής οξυμετρίας μπορούν γενικά να διακριθούν σε ασφαλείς και δυνητικά σοβαρούς.¹ *Ασφαλείς περιορισμοί* θεωρούνται οι καταστάσεις εκείνες όπου η ένδειξη SpO_2 είναι ανακριβής αλλά αυτό μπορεί να γίνει εύκολα αντιληπτό από το χρήστη. Η *κίνηση*, που αποτελεί το συνηθέστερο αίτιο δυσλειτουργίας των παλμικών οξύμετρων, οδηγεί σε μεταβολή του θεωρητικά σταθερού ποσοστού απορρόφησης στο σημείο μέτρησης (κυρίως λόγω διακύμανσης της απορρόφησης από το φλεβικό αίμα) και σε εσφαλμένες ενδείξεις.⁷ Οποιαδήποτε *διαταραχή της ροής αίματος*, κεντρική (καρδιακή ανεπάρκεια, καταπληξία, ταχυαρρυθμίες) ή περιφερική (αγγειοσυσπασση, απόφραξη), μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ψευδώς χαμηλές ενδείξεις.^{4,8} Τα σύγχρονα παλμικά οξύμετρα δεν επηρεάζονται τόσο από την κίνηση, ενώ λειτουργούν αξιόπιστα και σε καταστάσεις ελαττωμένου όγκου παλμού.¹ Οι *βαφές νυχιών* (ειδικά μπλε, πράσινου ή μαύρου χρώματος) όπως και τα *προσθετικά νύχια* είναι πιθανό να οδηγήσουν σε υποεκτίμηση του κορεσμού.⁹ Η έκθεση σε *ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία* (συσκευές διαθερμίας, κινητά τηλέφωνα) μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του παλμικού οξύμετρου, ενώ κατά τη διάρκεια μαγνητικής τομογραφίας είναι απαραίτητη η χρήση ειδικά σχεδιασμένων συσκευών.⁴

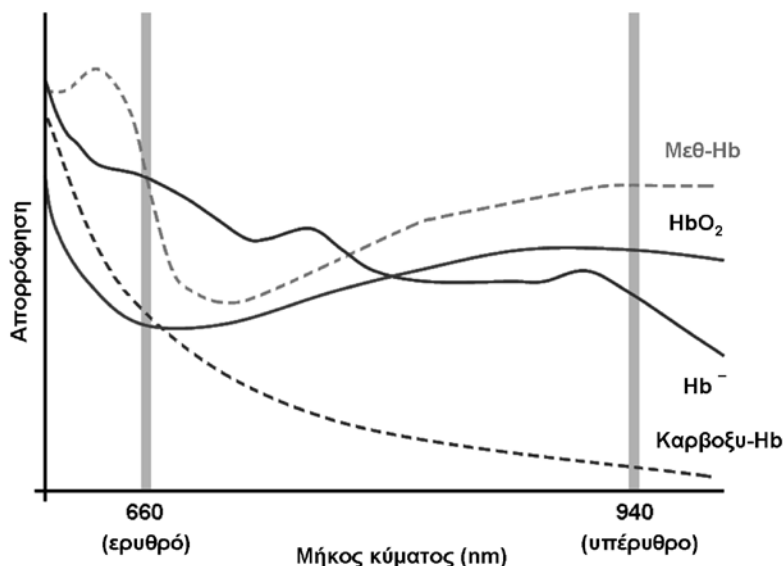
Στους *δυνητικά σοβαρούς περιορισμούς* περιλαμβάνονται οι καταστάσεις εκείνες κατά τις οποίες το σφάλμα στην ένδειξη του SpO_2 δεν μπορεί να γίνει εύκολα αντιληπτό. Όπως προαναφέρθηκε, η *βαθμονόμηση* των παλμικών οξύμετρων βασίζεται σε αντιστοίχιση της αναλογίας απορρόφησης στο φάσμα του ερυθρού και του υπέρυθρου με τον SaO_2 υγιών

ενηλίκων σε συνθήκες αποκορεσμού έως 80-85%. Τιμές SpO_2 μικρότερες από 80-85% υπολογίζονται κατά προσέγγιση από το λογισμικό της συσκευής, επομένως πρέπει να θεωρούνται λιγότερο αξιόπιστες.^{3,4} Η χρήση πολύπλοκων αλγόριθμων για τον υπολογισμό του SpO_2 έχει σαν αποτέλεσμα τη *χρονική υστέρηση* στην απόδοση των αποτελεσμάτων. Για ορισμένες συσκευές η υστέρηση αυτή μπορεί να φτάνει και τα 15-20 sec, γεγονός που αποκτά ιδιαίτερη σημασία σε περιπτώσεις αιφνίδιων ή/και σύντομων διακυμάνσεων του κορεσμού.¹⁰ Επομένως, το παλμικό οξύμετρο δεν πρέπει να υποκαθιστά τα συστήματα καρδιοαναπνευστικής παρακολούθησης.⁴

Η *λανθασμένη τοποθέτηση του αισθητήρα*, με τον πομπό και τον δέκτη να μην βρίσκονται ακριβώς απέναντι, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υποεκτίμηση του κορεσμού.¹¹ Η έκθεση του αισθητήρα σε *εξωτερικές φωτεινές πηγές* (όπως συμβαίνει για παράδειγμα στην περίπτωση νεογνών υπό φωτοθεραπεία) είναι δυνατό να οδηγήσει σε χαμηλότερες ενδείξεις SpO_2 λόγω της υπέρμετρης αύξησης της φωτεινής ενέργειας που φτάνει στον δέκτη και την αλλοίωση της αναλογίας απορρόφησης στο φάσμα του ερυθρού και του υπέρυθρου.¹²

Η *καρβοξυαιμοσφαιριναιμία* συνιστά τον πλέον επικίνδυνο περιορισμό της παλμικής οξυμετρίας διότι οδηγεί σε υπερεκτίμηση του πραγματικού κορεσμού.¹⁴ Αυτό οφείλεται στο ότι η καρβοξυαιμοσφαιρίνη παρουσιάζει απορρόφηση πανομοιότυπη με αυτή της οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης στο φάσμα του ερυθρού (Εικόνα 1). Επομένως, σε ασθενείς με πιθανή καρβοξυαιμοσφαιριναιμία (όπως για παράδειγμα μετά από έκθεση σε μονοξείδιο του άνθρακα) η χρήση παλμικού οξύμετρου είναι επισφαλής και επιβάλλεται ο καθορισμός του κορεσμού με μέτρηση αερίων αρτηριακού αίματος.¹³

Η *μεθαιμοσφαιρίνη* παρουσιάζει ίδια χαρακτηριστικά απορρόφησης στο φάσμα του ερυθρού και του υπέρυθρου (Εικόνα 1). Έτσι, σε περιπτώσεις σημαντικής μεθαιμοσφαι-



Εικόνα 1. Φάσμα απορρόφησης οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης (HbO_2), μη οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης (Hb^-), μεθαιμοσφαιρίνης (Μεθ-Hb) και καρβοξυαιμοσφαιρίνης (Καρβοξυ-Hb) και περιοχές εκπομπής φωτεινής ενέργειας από το παλμικό οξύμετρο.

ριναιμίας (ποσοστό μεθαιμοσφαιρίνης >30%) η αναλογία απορρόφησης στο φάσμα του ερυθρού και του υπέρυθρου τείνει προς τη μονάδα και ο SpO_2 προς το 85%.¹³ Σημειώνεται πως η ύπαρξη «χάσματος» >5% μεταξύ SpO_2 και SaO_2 παραπέμπει σε παρουσία παθολογικής αιμοσφαιρίνης.¹³

Τέλος, ορισμένες ενδοφλέβιες χρωστικές (όπως το κυανούν του μεθυλενίου) επίσης οδηγούν σε ψευδώς χαμηλές ενδείξεις και υποεκτίμηση του κορεσμού.⁴

Η *εμβρυική αιμοσφαιρίνη* και η *αιμοσφαιρίνη S* δεν αλλοιώνουν τις ενδείξεις. Η *αναιμία* (τουλάχιστον για τιμές αιμοσφαιρίνης >5 g/dL και υπό την προϋπόθεση της αιμοδυναμικής σταθερότητας) και η *πολυκυτταραιμία* επίσης δεν επηρεάζουν την παλμική οξυμετρία. Το φάσμα απορρόφησης της *χολερυθρίνης* δεν περιλαμβάνει την περιοχή του ερυθρού και του υπέρυθρου, επομένως το παλμικό οξύμετρο μπορεί να χρησιμοποιείται με ασφάλεια σε νεογνά με υπερχολερυθριναιμία.^{1,4}

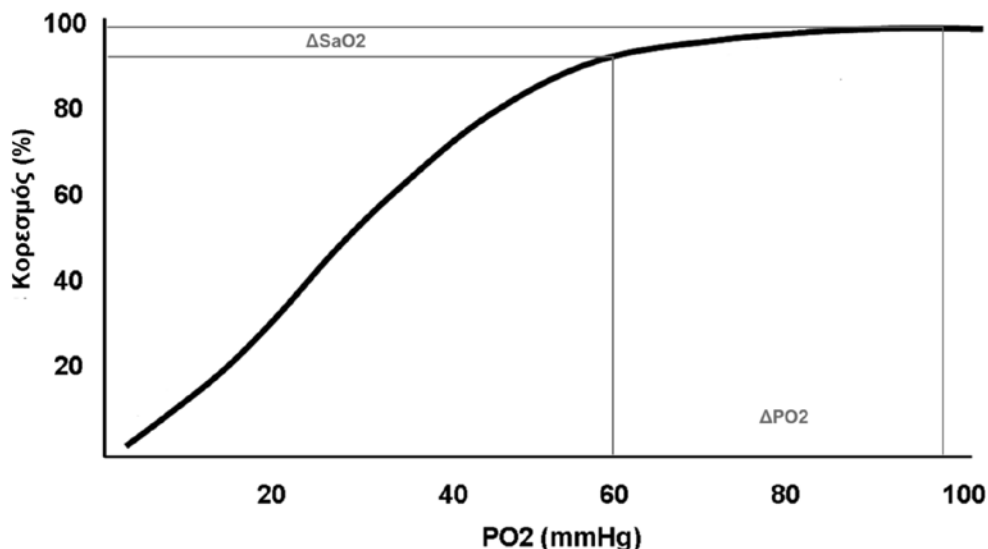
ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Ο SpO_2 αποτελεί εξαιρετικά ευαίσθητο δείκτη για την εκτίμηση της υποξαιμίας σε νοσήματα του αναπνευστικού που χαρακτηρίζονται από *διαταραχή της σχέσης αερισμού – αιμάτωσης*.¹

Στον *ασθματικό παροξυσμό* τιμές <92%, ειδικά μετά τη χορήγηση αντιασθματικής αγωγής, σηματοδοτούν την ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο,¹⁴ ενώ το κατώφλι του 92%¹⁵ (κατά άλλους 90%¹⁶) προτείνεται και για την εισαγωγή στο νοσοκομείο βρεφών με *οξεία βρογχολίτιδα*. Αν και σε επίπεδο επειγόντων εξωτερικών ιατρείων η παλμική οξυμετρία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια για τον αποκλεισμό της *πνευμονίας*, τα παιδιά με εικόνα λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού και SpO_2 <92% συνιστάται να εισάγονται στο νοσοκομείο.¹⁷ Για τα παραπάνω νοσήματα, η παλμική οξυμετρία αποτελεί επίσης πολύτιμο εργαλείο για την παρακολούθηση της *πορείας* και της *ανταπόκρισης στην αγωγή*. Γενικά, η χορήγηση O_2 πρέπει να στοχεύει στη διατήρηση ενός SpO_2 >94%.⁴ Αδυναμία αύξησης του SpO_2 >92% όταν χορηγείται O_2 με FiO_2 >0,6, σηματοδοτεί την ανάγκη εντατικής νοσηλείας (επαπειλούμενη αναπνευστική ανεπάρκεια).¹⁷

Αντίθετα, ο SpO_2 δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη βαρύτητας σε καταστάσεις αμιγούς απόφραξης κεντρικού αεραγωγού, όπως για παράδειγμα στην *οξεία λαρυγγίτιδα*.¹ Σε αυτή την περίπτωση, η κύρια διαταραχή είναι ο *υποαερισμός* ο οποίος οδηγεί αρχικά σε υπερκαπνία. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί στα αρχικά στάδια της νόσου να έχουν φυσιολογικό SpO_2 , αφού σύμφωνα με την εξίσωση των κυψελιδικών αερίων χρειάζεται αύξηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα >80 mmHg ώστε ο SpO_2 να μειωθεί <90%.⁵

Η παλμική οξυμετρία χρησιμοποιείται ευρέως σε επίπεδο εντατικής νοσηλείας για τον καθορισμό της συγκέντρωσης του χορηγούμενου O_2 . Ωστόσο, όπως είναι άλλωστε εμφανές από την καμπύλη αποδέσμευσης της αιμοσφαιρίνης (Εικόνα 2), σε τιμές κορεσμού >92% η σχέση SpO_2 και PaO_2 δεν είναι γραμμική οπότε μικρή αύξηση του κορεσμού αντιστοιχεί σε δυσανάλογα μεγαλύτερη αύξηση της PaO_2 .⁵ Επομένως, η μέθοδος δε μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής για την *πρόληψη της υπεροξίας*, γεγονός που έχει ιδιαίτερη σημασία για τα πρόωρα νεογνά στα οποία χορηγείται O_2 . Γενικά, τιμές SpO_2 μεταξύ 85 και 93% θεωρούνται αποδεκτές για την πρόληψη της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας.¹⁸ Πρέπει να σημειωθεί πως χαμηλές τιμές-στόχοι (85-89%) έχουν συνδυαστεί με αυξημένη θνητότητα,¹⁹ ενώ δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής στοιχεία για τις πιθανές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην ψυχοκινητική και διανοητική εξέλιξη των βρεφών.¹



Εικόνα 2. Καμπύλη αποδέσμευσης αιμοσφαιρίνης. Σε υψηλά επίπεδα κορεσμού μικρές μεταβολές του SaO_2 (ΔSaO_2) να αντιστοιχούν σε δυσανάλογα μεγαλύτερες μεταβολές της PaO_2 (ΔPaO_2).

Η μέτρηση του SpO_2 σε όλα τα νεογνά πριν την έξοδό τους από το μαιευτήριο έχει προταθεί πρόσφατα ως μέθοδος ανίχνευσης *ασυμπτωματικής συγγενούς καρδιοπάθειας*.²⁰ Τιμές $SpO_2 \leq 95\%$ που λαμβάνονται μετά τις 24 ώρες ζωής από τα κάτω άκρα εμφανίζουν εξαιρετική ειδικότητα αλλά μέτρια ευαισθησία.²⁰ Η ακριβής σχέση κόστους-οφέλους από την ευρεία εφαρμογή της μεθόδου μένει να διευκρινιστεί.¹

Η παλμική οξυμετρία εφαρμόζεται πλέον με επιτυχία και κατά τη διάρκεια της *ανάληψης των νεογνών* στην αίθουσα τοκετού. Η παρακολούθηση του SpO_2 αμέσως μετά τη γέννηση συνιστάται στις κυήσεις υψηλού κινδύνου και στα νεογνά που εμφανίζουν αναπνευστική δυσχέρεια ή κυάνωση.²¹ Σημειώνεται ωστόσο, πως ακόμα και σε ένα απολύτως φυσιολογικό νεογνό η αύξηση του SpO_2 σε επίπεδα $>90\%$ μπορεί να χρειαστεί ακόμα και 10 λεπτά για να επιτευχθεί.²²

Τέλος, μέσω της πληθυσμογραφικής αναπαράστασης του παλμικού κύματος, η παλμική οξυμετρία δίνει τη δυνατότητα παρακολούθησης του *καρδιακού ρυθμού* και της *κυκλοφορικής επάρκειας*, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τον καθορισμό της *αρτηριακής πίεσης* σε δύσκολες περιπτώσεις.²³

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fouzas S, Priftis KN, Anthracopoulos MB. Pulse oximetry in pediatric practice. *Pediatrics* 2011; 128:740-752.
2. Fouzas S, Politis P, Skylogianni E, Syriopoulou T, Priftis KN, Chatzimichael A, Anthracopoulos MB. Knowledge on pulse oximetry among pediatric health care professionals: a multicenter survey. *Pediatrics* 2010; 126:e657-662.
3. Wouters PF, Gehring H, Meyfroidt G. Accuracy of pulse oximeters: the European multi-center trial. *Anesth Analg* 2002; 94:S13-16.

4. Marr J, Abramo TJ. Monitoring in critically ill children. In: Baren JM, Rothrock SG, Brennan JA, Brown L, eds. *Pediatric emergency medicine*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008: 50-52.
5. West JB, ed. *Respiratory Physiology – The essentials*. 8th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
6. Toffaletti J, Zijlstra WG. Misconceptions in reporting oxygen saturation. *Anesth Analg* 2007; 105:S5-S9.
7. Petterson MT, Begnoche VL, Graybeal JM. The effect of motion on pulse oximetry and its clinical significance. *Anesth Analg* 2007; 105:S78-84.
8. Talke P, Stapelfeldt C. Effect of peripheral vasoconstriction on pulse oximetry. *J Clin Monit Comput* 2006; 20:305-309.
9. Sutcu Cicek H, Gumus S, Deniz O. Effect of nail polish and henna on oxygen saturation determined by pulse oximetry in healthy young adult females. *Emerg Med J* 2011; 28:783-785.
10. Pinnamaneni R, Kieran EA, O'Donnell CPF. Speed of data display by pulse oximeters in newborns: a randomised crossover study. *Arch Dis Child fetal Neonatal Ed* 2010; 95:F384-385.
11. Guan Z, Baker K, Sandberg WS. Misalignment of disposable pulse oximeter probes results in false saturation readings that influence anesthetic management. *Anesth Analg* 2009; 109:1530-1533.
12. Fluck RR, Schroeder C, Frani G. Does ambient light affect the accuracy of pulse oximetry? *Respir Care* 2003; 48:677-680.
13. Akhtar J, Johnston BD, Krenzelok. Mind the gap. *J Emerg Med* 2007; 33:131-132.
14. Kelly AM, Kerr D, Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma? *Respir Med* 2004; 98:777-781.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. November 2006; available from url: www.sign.ac.uk
16. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118:1774-1793.
17. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002; 57(Suppl 1):i1-24.
18. Castillo A, Sola A, Baquero H. Pulse oxygen saturation levels and arterial oxygen tension values in newborns receiving oxygen therapy in the Neonatal Intensive Care Unit: is 85% to 93% an acceptable range? *Pediatrics* 2008; 121:882-889.
19. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362:1959-1969.
20. Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the AHA and AAP. *Pediatrics* 2009; 124:823-836.
21. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J. Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics* 2010; 126:e1319-1344.
22. Rabi Y, Yee W, Chen SY, Singhal N. Oxygen saturation trends immediately after birth. *J Pediatr* 2006; 148:590-594.
23. Bengjelid K. The pulse oximetry plethysmographic curve revisited. *Current Opin Crit Care* 2008; 14:348-353.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Επιτροπή Σχολιασμού

Βασιλική Αγγελάκου
Τάνια Αθανασίου
Βασίλης Βαρδιάμπασης
Βάσω Γέμου
Χρήστος Γρηγορέας
Ιωάννα Γριβέα
Χριστίνα Δράκου
Παναγιώτης Καλαμπαλίκης
Θεμιστοκλής Καρπάθιος
Δημήτρης Κασίμος
Μαρία Κατσάρα
Μαίρη Κουσουρή
Αλέκος Λαγγούσης
Μαριλή Λαρίου
Στέφανος Μανταγός
Ζέππος Μοστράτος
Γιώργος Μπριασούλης
Νίκος Μυριοκεφαλιτάκης
Αθηνά Ξαϊδάρα
Τάσος Παπαδημητρίου
Νίκος Παπαδόπουλος
Ευάγγελος Παύλου
Φωτεινή Σαξώνη-Παπαγεωργίου
Βασιλική Σπηλιώτη
Δέσποινα Τράμμα
Σοφία Τσαμπούρη
Μόνικα Τσάρτσαλη
Αδάμος Χατζηπαναγής
Εμμανουήλ Χατζηπαντελής
Γρηγόρης Χατζηπαρασίδης
Δημήτρης Χατζής
Μαρία Χατζησυμεών
Κατερίνα Χλίβα
Μαρία Χόρτη
Γιώργος Χρούσος

ΘΕΣΗ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΙΚΟΥ ΠΑΡΟΞΥΣΜΟΥ

Εισηγητική Επιτροπή

Παναγιώτης Γιάλλουρος
Κώστας Δούρος
Χάρης Κατσαρδής
Εύα Μαντζουράνη
Νικόλας Νικολάου
Μαρία Τρίγκα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το παιδικό άσθμα αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και ο ασθματικός παροξυσμός προβάλλει ως η πλέον θορυβώδης εκδήλωση του. Είναι το συχνότερο αίτιο απουσιών των μαθητών από το σχολείο από όλα τα χρόνια νοσήματα,^{1,2} ενώ παραμένει ένα από τα συνηθέστερα αίτια επίσκεψης στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) και εισαγωγής παιδιών στο Νοσοκομείο.^{3,4} Ο ασθματικός παροξυσμός απαιτεί έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων του και σωστή συνεργασία του γιατρού με τους γονείς για άμεση παρέμβαση και αναχαίτιση της πορείας του επεισοδίου.^{5,6} Τέλος, επηρεάζει την ποιότητα ζωής του ίδιου του ασθενούς αλλά και της οικογενείας του, δημιουργεί ανασφάλεια λόγω του αισθήματος της δύσπνοιας, με αποτέλεσμα σοβαρές κοινωνικές προεκτάσεις.^{7,8} Μπορεί συνεπώς να γίνει αντιληπτό γιατί η αντιμετώπιση του παροξυσμού του παιδικού άσθματος συγκεντρώνει το ζηηρό ενδιαφέρον μεγάλης μερίδας όσων ασχολούνται με τη φροντίδα της υγείας του παιδιού.

Οι γνώσεις μας γύρω από την παθογένεια της νόσου στη διάρκεια των τελευταίων 25 ετών έχουν πολλαπλασιασθεί. Αν και τα φάρμακα που διαθέτουμε για την αντιμετώπιση της οξείας φάσης της νόσου παραμένουν περίπου τα ίδια, έχουν παρατηρηθεί αξιοσημείωτες μεταβολές των προτεινόμενων θεραπευτικών πρακτικών. Ο στόχος, όμως, παραμένει σταθερά ο ίδιος: Η επίτευξη του καλύτερου δυνατού αποτελέσματος με τα απλούστερα και ασφαλέστερα μέσα.

Σκοπός αυτής της ομοφωνίας είναι να παρουσιασθεί με επαρκή τεκμηρίωση και συγκροτημένα, η σύγχρονη γνώση γύρω από τον παροξυσμό του παιδικού άσθματος και η διατύπωση γενικών πρακτικών οδηγιών για τη διάγνωση και την αντιμετώπισή του.

Ακολουθήθηκε η μεθοδολογία αναζήτησης επιστημονικών δημοσιεύσεων στη βάση δεδομένων PubMed, όπως περιγράφεται στην Εισαγωγή της παρούσας έκδοσης. Τα λήμματα που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση ήταν τα ακόλουθα: «asthma 'H asthmatic KAI episode 'H episodes 'H attack 'H attacks 'H exacerbation 'H acute KAI children 'H pediatric 'H paediatric». Εντοπίστηκαν συνολικά 1782 δημοσιεύσεις (συστηματικές ανασκοπήσεις, ανασκοπήσεις, ομοφωνίες, πρωτότυπα άρθρα) οι οποίες αξιολογήθηκαν και επιλέχθηκαν οι 379. Χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον οι παρακάτω κατευθυντήριες οδηγίες: Global Initiative for Asthma (GINA),^{9,10} British Thoracic Society (BTS) / Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Asthma Guideline,¹¹ National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) - Expert Panel Report 3 (EPR 3)¹² National Asthma Council (Australia)¹³ και Japanese Guideline for Childhood Asthma.¹⁴

2. ΟΡΙΣΜΟΙ

2.1. Παιδικό άσθμα

Το άσθμα προσβάλλει όλες τις ηλικιακές ομάδες. Με τον προτασόμενο επιθετικό προσδιορισμό 'παιδικό' υποδηλώνεται το ηλικιακό φάσμα των ασθενών που πάσχουν από άσθμα. Σποραδικά χρησιμοποιείται και ο όρος *βρεφικό άσθμα* για παιδιά κάτω των 24 μηνών με υποτροπιάζοντα συριγμό, ατοπικό ιστορικό και θετική ανταπόκριση στους β₂-αγωνιστές.¹⁴ Ως ειδική ηλικιακή κατηγορία αναγνωρίζεται και το *εφηβικό άσθμα*.^{15,16}

Ως *άσθμα* ορίζεται η χρόνια φλεγμονώδης πάθηση των αεραγωγών που χαρακτηρίζεται από βρογχική υπεραπαντητικότητα και προκαλεί διάχυτη, ποικίλου βαθμού στένωση

των βρόγχων. Κλινικά προβάλλει με συριγμό, βήχα, αναπνευστική δυσχέρεια, συσφικτικό αίσθημα στο στήθος, που μπορεί να αναστρέφονται αυτόματα ή με θεραπεία. Η βρογχική υπεραπαντητικότητα είναι λειτουργική διαταραχή που εκδηλώνεται μετά από έκθεση σε ποικίλα ερεθίσματα, χαρακτηρίζεται από στένωση των αεραγωγών και δεν εμφανίζεται σε φυσιολογικά άτομα.⁹⁻¹⁴

Ο πιο πάνω ορισμός χρειάζεται να προσαρμοστεί στις ιδιαιτερότητες του άσθματος της προσχολικής ηλικίας, ο φαινότυπος του οποίου παρουσιάζει ικανό εύρος και αξιοσημείωτες διαφορές από το άσθμα των ενηλίκων.^{9,10} Άλλωστε, η ίδια η αποφρακτική νόσος των αεραγωγών στη βρεφική και προσχολική ηλικία χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, και ως φαίνεται δεν αποτελεί μία νόσο αλλά ένα σύνολο επιμέρους κλινικών συνδρόμων. Προκειμένου να επιλεγεί η δυνητικά βέλτιστη θεραπευτική αγωγή αλλά και να εκτιμηθεί η αντίστοιχη πρόγνωση των συζητούμενων κλινικών συνδρόμων, έχει υιοθετηθεί η έννοια των διαφορετικών φαινοτύπων.¹⁷⁻¹⁹ Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται είναι κλινικά, με παράλληλη προσπάθεια διευκρίνισης των πιθανώς διαφορετικών υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Κύριες παράμετροι είναι η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, η επιμονή του συριγμού με την πρόοδο της ηλικίας, η συνοδός ύπαρξη ατοπίας, η ανταπόκριση στην αντιασματική αγωγή, το εκλυτικό αίτιο του επεισοδίου καθώς και η πορεία της αναπνευστικής λειτουργίας και της βρογχικής υπεραπαντητικότητας, όχι μόνο κατά την προσχολική ηλικία αλλά και αργότερα.²⁰⁻²² Τα όρια μεταξύ των φαινοτύπων δεν είναι απολύτως σαφή και ενδεχομένως ένας ασθενής φαίνεται ότι με την πάροδο του χρόνου μπορεί να μεταπηδήσει από τον ένα φαινότυπο σε άλλο.²²⁻²⁴

Σε κάθε περίπτωση, η ταξινόμηση των φαινοτύπων έχει καταλήξει να παρουσιάζει περισσότερο ενδιαφέρον στους ερευνητές παρά τους κλινικούς, αφού για τη διάκριση των φαινοτύπων χρειάζονται σύνθετες στατιστικές αναλύσεις που αξιολογούνται εκ των υστέρων. Η προσπάθεια εμπλοκής της πρωτεομικής (proteomics) με τον προσδιορισμό πρωτεϊνών για την κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας ίσως βοηθήσει στην ταυτοποίηση

Κύρια σημεία

- Για τους σκοπούς της καθημερινής κλινικής πρακτικής, ως παιδικό άσθμα φαίνεται ότι είναι προτιμότερο να χαρακτηρίζεται η χρόνια πάθηση των αεραγωγών, η οποία δημιουργεί παροξυσμούς με συμπτώματα αποφρακτικού τύπου, ανταποκρίνεται στην αντιασματική αγωγή και υποτροπιάζει όταν διακόπτεται.
- Η αποφρακτική νόσος των αεραγωγών στη βρεφική και προσχολική ηλικία χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια και φαίνεται ότι δεν αποτελεί μία νόσο, αλλά ένα σύνολο επιμέρους κλινικών συνδρόμων. Προκειμένου να επιλεγεί η καλύτερη θεραπευτική αγωγή, αλλά και να εκτιμηθεί η αντίστοιχη πρόγνωση, έχει υιοθετηθεί η έννοια των διαφορετικών φαινοτύπων. Έχει προταθεί να χρησιμοποιούνται οι όροι *επεισοδιακός (ιογενής) συριγμός* και *συριγμός πολλαπλών αιτιών*.
- Ως *ασθματικός παροξυσμός* χαρακτηρίζεται το επεισόδιο που εκδηλώνεται αιφνίδια ή προοδευτικά με συμπτώματα ασθματικού τύπου. Με τον όρο *έλεγχος του άσθματος* αποδίδεται ο βαθμός που η χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή πετυχαίνει τη μείωση ή την εξαφάνιση των συμπτωμάτων.

ορθότερα καθορισμένων φαινοτύπων και την εξεύρεση νέων θεραπευτικών στόχων και στην υιοθέτηση της εξατομικευμένης θεραπείας.²⁵

Επειδή είναι δύσκολο να προσδιορισθεί η παρουσία απόφραξης και χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών στην προσχολική ηλικία, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η διάγνωση του άσθματος, εφόσον υπάρχει άτυπη κλινική προβολή ή αμφίβολη ανταπόκριση στην αντιασθματική αγωγή. Αντί αυτής έχει προταθεί να χρησιμοποιούνται οι όροι *επεισοδικός (ιογενής) συριγμός (episodic wheeze)* και *συριγμός πολλαπλών εκλυτικών αιτιών (multiple trigger wheeze)*.¹⁹

Ο διαχωρισμός αυτός θεωρείται από πολλούς ότι είναι υπεραπλουστευμένος και η κλινική του σημασία δεν έχει τεκμηριωθεί.^{22,26} Προτείνεται για την περιγραφή του συριγμού στην προσχολική ηλικία να χρησιμοποιούνται χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία εμφάνισης, αλλά και κλινικές παράμετροι, όπως η ύπαρξη ατοπίας, ο εκλυτικός παράγων, η πορεία του στο χρόνο και η βαρύτητα.^{22,23} Μέχρι να περιγραφούν οι παθοφυσιολογικές διαταραχές που αντιστοιχούν στον κάθε φαινότυπο και σχετίζονται με τη διαφορετική τελική έκβαση ή ανταπόκριση στη θεραπεία, συνιστάται στους κλινικούς γιατρούς να δοκιμάζουν τους διαθέσιμους θεραπευτικούς παράγοντες προκειμένου να επιτευχθεί το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα.^{11,22}

Για τους σκοπούς της καθημερινής κλινικής πρακτικής, ως παιδικό άσθμα φαίνεται ότι είναι προτιμότερο να χαρακτηρίζεται η χρόνια πάθηση των αεραγωγών, η οποία δημιουργεί παροξυσμούς με εκδηλώσεις αποφρακτικού τύπου, ανταποκρίνεται στην αντιασθματική αγωγή και υποτροπιάζει όταν διακόπτεται.⁸⁻¹²

Ανάλογα με τον παράγοντα που πυροδοτεί την εκδήλωση των συμπτωμάτων ή την ηλικία του ασθματικού ασθενή, συχνά χρησιμοποιούνται διευκρινιστικοί επιθετικοί προσδιορισμοί ή φαινότυποι. Περιπτώσεις όπου τα συμπτώματα εκδηλώνονται μετά από επαφή με διαφόρους αλλεργικούς παράγοντες αναφέρονται ως *αλλεργικό άσθμα*, ενώ όταν πυροδοτούνται από λοιμώξεις ως *λοιμώδεις άσθμα*. Αν δεν υπάρχουν συμπτώματα ανάμεσα στα επεισόδια και εμφανίζονται κυρίως μετά από κρυολόγημα χαρακτηρίζονται ως *ιογενές άσθμα*. Το *άσθμα μετά από άσκηση* είναι ένας ιδιαίτερος φαινότυπος στα παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας που στα ατοπικά παιδιά φαίνεται ότι απασχολεί περισσότερο.²⁷ Προκειμένου να χαρακτηριστεί το άσθμα ως αλλεργικό, πέραν των θετικών αλλεργικών δοκιμασιών που υποδηλώνουν την παρουσία ειδικών IgE αντισωμάτων, πρέπει να υπάρχει κλινική πληροφορία που να συνδυάζει την έκλυση συμπτωμάτων με την έκθεση στο αντίστοιχο αλλεργιογόνο. Σε κάθε περίπτωση, η παρουσία ατοπίας αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος ανεξαρτήτως του ρόλου του αλλεργιογόνου στην εκδήλωση συμπτωμάτων. Αν δεν ανιχνεύεται η παρουσία αλλεργικού εκλυτικού παράγοντα, τότε ο φαινότυπος μπορεί να χαρακτηριστεί ως *μη-αλλεργικό άσθμα* με την επιφύλαξη όμως ότι μπορεί να υπάρχει ειδικό αλλεργικό εκλυτικό αίτιο το οποίο δεν έχει εντοπιστεί.²⁸

2.2. Ασθματικός παροξυσμός

Υπάρχει μεγάλο εύρος στους ορισμούς που χρησιμοποιούνται για να προσδιορίσουν την έννοια του ασθματικού παροξυσμού. Η παράλληλη χρήση των όρων «*βαρύτητα άσθματος*» (*asthma severity*), «*έλεγχος άσθματος*» (*asthma control*) και «*ασθματικός παροξυσμός*» (*asthma exacerbation*) είναι συχνά συγχυτική.²⁹⁻³²

Προκειμένου να αποσαφηνισθούν οι όροι, προτάθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό

Υγείας και την ομάδα εργασίας της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας (American Thoracic Society) και της Ευρωπαϊκής Αναπνευστικής Εταιρείας (European Respiratory Society) να θεωρείται ως έλεγχος άσθματος ο βαθμός που η χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή πετυχαίνει τη μείωση ή την εξαφάνιση των συμπτωμάτων, ενώ το *επίπεδο ελέγχου* καθορίζεται από τη συχνότητα και την ένταση των συμπτωμάτων και τους λειτουργικούς περιορισμούς που υφίσταται ο ασθενής.^{29,30} Η *βαρύτητα* περιγράφει το βαθμό κλιμάκωσης της χορηγούμενης αγωγής προκειμένου να επιτευχθεί ο έλεγχος.^{29,30}

Ως *ασθματικός παροξυσμός* χαρακτηρίζεται το επεισόδιο που εκδηλώνεται αιφνίδια ή προοδευτικά με συμπτώματα ασθματικού τύπου. Μπορεί να εκδηλωθεί με αναπνευστική δυσχέρεια, συσφικτικό αίσθημα στο στήθος, συριγμό, βήχα, μειωμένη αντοχή στην άσκηση, διαταραχή των καθημερινών δραστηριοτήτων ή συνδυασμό αυτών των συμπτωμάτων.^{31,32}

Πρακτικά συνώνυμοι θεωρούνται οι όροι *ασθματικό επεισόδιο* (*asthma episode*) και *ασθματική κρίση* (*asthma attack*).³¹ Ο όρος *status asthmaticus* είναι αρκετά ασαφής και τείνει να εγκαταλειφθεί. Γενικά χαρακτηρίζει το σοβαρό παροξυσμό που δεν ανταποκρίνεται στη συμβατική θεραπεία και μπορεί γρήγορα να εξελιχθεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Ο ακριβής ορισμός διαφέρει μεταξύ των συγγραφέων.^{32,33}

3. ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ – ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΠΑΙΔΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Το άσθμα είναι η πιο συχνή χρόνια πάθηση της παιδικής ηλικίας. Ο επιπολασμός της νόσου αν και είναι δύσκολο να προσδιορισθεί με ακρίβεια, ποικίλλει στις διάφορες χώρες και τις εθνικές ομάδες που μπορεί να απαρτίζουν τον πληθυσμό της χώρας από 1-35%.³⁴ Σε παιδιά της λευκής φυλής που ζουν σε βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες κυμαίνεται συνήθως στο 10-15%.^{34,35}

Στην Ελλάδα ο επιπολασμός του ενεργού άσθματος στη σχολική ηλικία κυμαίνεται στο 7-10% και στην Κύπρο 6-11%.³⁶⁻³⁸ Διαφέρει ανάλογα με το φύλο. Στη σχολική ηλικία είναι μεγαλύτερη στα αγόρια (1,5:1), η αναλογία όμως μεταβάλλεται υπέρ των γυναικών ήδη από την εφηβική ηλικία και παραμένει ίδια στους ενηλίκους.^{35,36,39}

Παρά την μεγάλη αύξηση του επιπολασμού της νόσου που σημειώθηκε στη διάρκεια των δεκαετιών του '70 έως του '90 σε παγκόσμια κλίμακα,^{40,41} τα τελευταία χρόνια φαίνεται

Κύρια σημεία

- Το άσθμα είναι η πιο συχνή χρόνια πάθηση της παιδικής ηλικίας.
- Ο επιπολασμός της νόσου ποικίλλει στις διάφορες χώρες από 1-35%. Στην Ελλάδα ο επιπολασμός του ενεργού άσθματος στη σχολική ηλικία κυμαίνεται στο 7-10% και στην Κύπρο 6-11%.
- Μετά την εντυπωσιακή αύξηση του ρυθμού εισαγωγών των ασθματικών παιδιών που σημειώθηκε τις προηγούμενες δεκαετίες, ακολούθησε μείωση, ως συνέπεια της βελτίωσης των πρακτικών αντιμετώπισης και του καλύτερου ελέγχου της νόσου.
- Η θνητότητα στα παιδιά είναι πολύ μικρότερη από αυτήν των ενηλίκων και έχει ελαττωθεί αισθητά τα τελευταία χρόνια.

ότι στις περισσότερες χώρες τείνει να σταθεροποιηθεί.⁴² Στις χώρες που τις προηγούμενες δεκαετίες παρατηρήθηκε ιδιαίτερα υψηλός επιπολασμός, όπως οι Αγγλοσαξωνικές και άλλες Δυτικές, διαπιστώνεται πλέον επιπέδωση της καμπύλης διαχρονικής τάσης, ενώ σε αρκετές από αυτές σημειώνεται τα τελευταία χρόνια μικρή πτώση. Σε χώρες με αναπτυσσόμενο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και χαμηλούς δείκτες νοσηρότητας από παιδικό άσθμα εξακολουθεί να παρατηρείται αύξηση.⁴¹⁻⁴³

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τη μελέτη της Πάτρας, ο επιπολασμός της νόσου φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί,³⁶ ενώ στην Κύπρο η τάση παραμένει αυξητική, κυρίως στις μη αστικές περιοχές.³⁸ Σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες, μετά την εντυπωσιακή αύξηση του ρυθμού εισαγωγών των ασθματικών παιδιών που σημειώθηκε τις προηγούμενες δεκαετίες, ακολούθησε μείωση, ως συνέπεια της βελτίωσης των πρακτικών αντιμετώπισης του ασθματικού παροξυσμού και του καλύτερου ελέγχου της νόσου. Σήμερα, ακολουθείται επιθετικότερη αντιμετώπιση στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας ή στα ΤΕΠ και εισάγονται μόνον τα παιδιά που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά και χρειάζονται Νοσοκομειακή αντιμετώπιση.⁴⁴ Στην Ελλάδα, μετά τον υπερτετραπλασιασμό των εισαγωγών που παρατηρήθηκε κατά τη δεκαετία του '80 και του '90 στα Νοσοκομεία της Αθήνας, σημειώθηκε εντυπωσιακή μείωση που φαίνεται ότι έχει τώρα σταθεροποιηθεί.⁴⁵ Ίδια εικόνα παρουσιάζεται και στη Θεσσαλονίκη.⁴⁶

Οι θάνατοι από άσθμα είναι σπάνιοι. Η θνητότητα της νόσου στα παιδιά είναι πολύ μικρότερη από αυτήν των ενηλίκων και έχει ελαττωθεί αισθητά τα τελευταία χρόνια.^{47,48} Λαμβάνοντας υπόψη την αύξηση της συχνότητας της νόσου συμπεραίνεται ότι ο κίνδυνος για θάνατο από άσθμα στην παιδική ηλικία έχει επίσης μειωθεί.^{9,49} Για την περίοδο 1976-98 στη Φινλανδία, ο μέσος ετήσιος δείκτης θνησιμότητας από άσθμα για την ηλικία 1-19 ετών ήταν 0-0,35 ανά 100.000 παιδιά ίδιας ηλικίας, ενώ από ελληνικά δεδομένα της δεκαετίας του '80 ο ίδιος δείκτης διαμορφώθηκε στο 0,07/10⁵, πρέπει όμως να έχει υποστεί περαιτέρω μείωση.^{47,50}

Πιστεύεται ότι οι θάνατοι από άσθμα που είναι δυνατό να προληφθούν, είναι λιγότεροι στα παιδιά από ότι οι αντίστοιχοι στους ενηλίκους. Οι περισσότεροι θάνατοι συμβαίνουν τελείως απροσδόκητα, όπως σε παιδιά και εφήβους με άσθμα που η νόσος τους δεν έχει διαγνωσθεί ή τα συμπτώματα της παραβλέπονται. Θα μπορούσαν να έχουν επίσης προληφθεί θάνατοι παιδιών και ιδιαίτερα εφήβων που δε συμμορφώνονται με τη λήψη της αγωγής ή με ψυχοκοινωνικά προβλήματα.^{14,50-52} Στο Ηνωμένο Βασίλειο φαίνεται ότι μόνο 14% των παιδιών με επίμονο άσθμα που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ανανεώνουν τακτικά τις συνταγές τους και λαμβάνουν ικανοποιητική μακροχρόνια θεραπεία.⁵³

4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

4.1. Άσθμα

Η βασική διαταραχή στο άσθμα θεωρείται ότι είναι η γενικευμένη χρόνια φλεγμονή του τοιχώματος των αεραγωγών εξ αιτίας της οποίας προκαλούνται λειτουργικές και πιθανόν δομικές διαταραχές. Κύρια χαρακτηριστικά της νόσου είναι η *στένωση* του αυλού των αεραγωγών με επακόλουθο τη μείωση της ροής του αέρα, και η *υπεραπαντητικότητα* των αεραγωγών που παρουσιάζουν σε διάφορα ερεθίσματα.⁹ Ειδικότερα, για τη δημιουργία της στένωσης του αυλού συμμετέχουν οι εξής παράγοντες:

1. Ο *οξύς βρογχόσπασμος* λόγω της σύσπασης των λείων μυικών ινών

2. Το *οίδημα του τοιχώματος* των αεραγωγών, ως συνέπεια της φλεγμονής
3. Ο σχηματισμός *βλεννωδών εμφράκτων*, λόγω της υπερέκκρισης βλέννης, της φλεγμονώδους εξοίδησης, της μειωμένης κάθαρσης από το κροσσώτο επιθήλιο και της συσσώρευσης αποπεπτωκτών κύτταρων
4. Η *αναδιαμόρφωση (remodeling)* του τοιχώματος των αεραγωγών, ως συνέπεια της μακροχρόνιας φλεγμονής.^{9,54}

Τα κυτταρικά στοιχεία που χαρακτηρίζουν την ασθματική φλεγμονή είναι τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα, ο αυξημένος αριθμός ενεργοποιημένων ηωσινοφίλων, και ο αυξημένος αριθμός φυσικών κυτταροκτόνων και T-2 βοηθητικών λεμφοκυττάρων.^{9,55} Σύμφωνα με πρόσφατες δημοσιεύσεις, φαίνεται να κατέχουν κεντρικό ρόλο τα δομικά κύτταρα των αεραγωγών, όπως και τα επιθηλιακά, που τυχόν ελλειμματική λειτουργία τους υπό την επίδραση αλλεργιογόνων, μικροοργανισμών ή τοξικών περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να διευκολύνει τη βλαπτική τους επίδραση στους ιστούς των αεραγωγών.⁵⁶ Ειδικότερα, φαίνεται ότι υπάρχει έλλειμμα στη λειτουργία του φραγμού και τη φυσική ανοσιακή απάντηση στις ιογενείς λοιμώξεις με πιθανή συνέπεια τη διευκόλυνση της αλλεργικής ευαισθητοποίησης.⁵⁷ Από τους διαφόρους πιο πάνω κυτταρικούς παράγοντες και τους παραγόμενους μεσολαβητές καθορίζεται τελικά η φύση της ανοσιακής αντίδρασης της βλάβης, και ως εκ τούτου οι πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι προκειμένου να αντιμετωπισθεί ή να προληφθεί η αντίδραση.⁵⁸

Η φλεγμονή στο ατοπικό άσθμα είναι συνήθως ηωσινοφιλικού τύπου, όπως διαπιστώνεται σε πολλές δημοσιεύσεις με μελέτη βιοψίας βρογχικού επιθηλίου, βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ή πτύελων μετά από πρόκληση.⁵⁹⁻⁶¹ Σε ασθενείς με μη ατοπικό άσθμα υπάρχουν ενδείξεις ότι η φλεγμονή των αεραγωγών είναι ουδετεροφιλικού τύπου.⁶²

Στα παιδιά προσχολικής ηλικίας ο αριθμός των μελετών με βιοψίες βρογχικού επιθηλίου είναι πολύ περιορισμένος. Από αυτές που υπάρχουν και από τις μελέτες σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με βαριά κλινική εικόνα, διαπιστώθηκε η ύπαρξη χρόνιας φλεγμονής και αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών, αλλά τα ευρήματα τους δεν μπορούν να γενικευθούν για το σύνολο των παιδιών με ασθματικά συμπτώματα ανεξαρτήτως ηλικίας.^{62,63} Στα παιδιά βρεφικής ηλικίας καμία μελέτη δεν έχει διαπιστώσει την ύπαρξη ευρημάτων χρόνιας φλεγμονής ή αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών.⁶⁴ Η πάχυνση της βασικής μεμβράνης, η παρουσία αυξημένου αριθμού μαστοκυττάρων και η μειωμένη πνευμονική λειτουργία στη βρεφική ηλικία φαίνεται να συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα με συμπτώματα ασθματικού τύπου στην προσχολική ηλικία.⁶⁵

Η παρουσία ειδικών IgE αντισωμάτων έναντι περιβαλλοντικών αλλεργιογόνων (ατοπία) παραμένει μείζων παράγοντας κινδύνου στην παθογένεια του άσθματος. Ειδικότερα στα παιδιά και τους νεαρούς ενήλικους η νόσος είναι συχνά συνδεδεμένη με τις ατοπικές εκδηλώσεις.⁶⁶⁻⁶⁹

4.2. Ασθματικός παροξυσμός

Οξεία ή προΐουσα επιδείνωση του άσθματος μπορεί να προέλθει μετά από την έκθεση του παιδιού σε παράγοντες κινδύνου όπως είναι οι ιοί, τα αλλεργιογόνα και άλλοι ερεθιστικοί παράγοντες. Φαίνεται ότι το πλείστον των περιπτώσεων στα παιδιά συνδέεται με ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού, ιδιαίτερα τους ρινοϊούς (RV), όπως επίσης τον αναπνευστικό συγκυτιακό (RSV), τον ανθρώπινο μεταπνευμονοϊό (hMPV), τον ανθρώπινο μοκαϊό (HBoV),

αλλά και τον ιό γρίπης, όπως διαπιστώθηκε από την πρόσφατη επιδημία.⁷⁰⁻⁷³ Η κατανομή διαφέρει ανάλογα με την ηλικία.⁷⁴

Με πολύ ενδιαφέρον συζητείται τελευταία ο ρόλος των βακτηρίων.⁷¹ Τα τυπικά βακτήρια όπως ο πνευμονιόκοκκος, ο αιμόφιλος της γρίπης, η καταρροϊκή μοραξέλλα και ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, φαίνεται να μην έχουν ρόλο στο παιδικό άσθμα. Τα άτυπα βακτήρια, όπως το μυκόπλασμα της πνευμονίας και τα χλαμυδόφιλα της πνευμονίας φαίνεται ότι εμπλέκονται στη πυροδότηση του ασθματικού παροξυσμού αλλά και στη συντήρηση των ασθματικών συμπτωμάτων.^{75,76}

Πέραν των λοιμώξεων του αναπνευστικού και των εισπνεόμενων αεροαλλεργιογόνων, στα συνήθη εκλυτικά αίτια του ασθματικού παροξυσμού περιλαμβάνονται επίσης η άσκηση,⁷⁷ οι αλλαγές της θερμοκρασίας και της υγρασίας του περιβάλλοντος^{78,79} και η έκθεση σε καπνό ή άλλους ατμοσφαιρικούς ρύπους και ερεθιστικές ουσίες.^{78,80} Σπανιότερα εκλυτικά αίτια θεωρούνται τα τροφικά αλλεργιογόνα, η έντονη συναισθηματική φόρτιση και το στρες.^{9,81,82}

Αν και η στένωση των αεραγωγών στο άσθμα αφορά όχι μόνο τους μεγάλους αλλά και τους μικρούς βρόγχους, ο συριγμός παράγεται με τη στροβιλώδη ροή του διερχόμενου αέρα που αναπτύσσεται μόνο στους μεγαλύτερους, λόγω της δημιουργούμενης βρογχοστένωσης. Αντίθετα, η ροή στους μικρούς αεραγωγούς είναι πάντοτε γραμμική και ομαλή χωρίς να συμμετέχει άμεσα στην παραγωγή του συριγμού. Η απόφραξη των μικρών αεραγωγών συμβάλλει έμμεσα. Η ανάγκη αύξησης της κυψελιδικής πίεσης κατά την εκπνοή, λόγω της συνυπάρχουσας στένωσης των αεραγωγών, οδηγεί σε ενεργή εκπνευστική προσπάθεια και, ως συνέπεια αυτής, στη δυναμική συμπίεση και επομένως στένωση των μεγαλύτερων αεραγωγών.⁸³ Αν υπάρχει σοβαρή απόφραξη, όπως συμβαίνει στο σοβαρό ασθματικό παροξυσμό, η ροή ελαττώνεται τόσο πολύ, ώστε να μην είναι δυνατή η δημιουργία στροβίλων στους μεγάλους βρόγχους με αποτέλεσμα την απουσία ακουστού συριγμού (*σιωπηλός θώρακας*).

Η απόφραξη των αεραγωγών και ο εγκλωβισμός αέρα στις κυψελίδες δεν επηρεάζει ομοιόμορφα το σύνολο του πνευμονικού παρεγχύματος. Στον ασθματικό παροξυσμό μερικές κυψελιδικές μονάδες υπεραερίζονται και άλλες υποαερίζονται, ενώ αιμάτωση δεν κατανέμεται ανάλογα (*διαταραχή αερισμού-αιμάτωσης, V-Q mismatch*). Ως αρχική συνέπεια της διαταραχής αυτής προκαλείται υποξαιμία και στη συνέχεια, αν υπάρξει κόπωση των αναπνευστικών μυών, υποαερισμός και υπερκαπνία.^{84,85}

Αναλυτικότερα, ο μηχανισμός μεταβολής της *μερικής τάσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα* (PaO_2) είναι ο ακόλουθος. Στα πνευμονικά αγγεία υπάρχουν τοπικά αγγειοκινητικά αντανακλαστικά που επιτυγχάνουν την αυξομείωση της ροής του αίματος προς τις κυψελίδες ανάλογα με τις μεταβολές του αερισμού των κυψελίδων. Ωστόσο, τα αντανακλαστικά αυτά δε λειτουργούν πάντοτε ιδανικά, με αποτέλεσμα να υπάρχουν υποαεριζόμενες περιοχές, όπου η ροή του αίματος δε μειώνεται αναλογικά. Το αίμα που εγκαταλείπει αυτές τις κυψελίδες έχει μειωμένο κορεσμό σε οξυγόνο. Αντίθετα, στις κυψελίδες που υπεραερίζονται, η αύξηση της ροής του αίματος δε συνεπάγεται ανάλογη αύξηση της δέσμευσης οξυγόνου διότι σε υψηλούς κορεσμούς της αιμοσφαιρίνης η ικανότητα να προσλάβει επιπλέον οξυγόνο είναι ιδιαίτερα περιορισμένη (επιπέδωση της καμπύλης κορεσμού της αιμοσφαιρίνης του αίματος). Αθροιστικά, ο κορεσμός του αίματος σε οξυγόνο στις πνευμονικές φλέβες υπολείπεται του φυσιολογικού, έστω και αν αυξάνεται ο αερισμός.⁸⁶⁻⁸⁸

Οι διακυμάνσεις της *μερικής τάσης του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα* (PaCO_2) διαφέρουν από εκείνες του οξυγόνου. Η PaCO_2 εξαρτάται κυρίως από τον κυψελιδικό αερισμό, ο οποίος αρχικά αυξάνεται λόγω της συνυπάρχουσας ταχύπνοιας, οπότε η PaCO_2

μειώνεται. Στη συνέχεια, αν επιδεινωθεί η απόφραξη των αεραγωγών, επέλθει κόπωση των αναπνευστικών μυών και κατά συνέπεια μειωθεί συνολικά ο κυψελιδικός αερισμός, η PaCO_2 αρχίζει προοδευτικά να αυξάνεται. Ως εκ τούτου, ακόμη και με φυσιολογική τιμή της PaCO_2 δεν αποκλείεται η σοβαρή απόφραξη, ενώ η μέτρια αύξηση (PaCO_2 42-45 mmHg) σημαίνει σημαντική επιδείνωση και καθιστά πιθανή την ανάγκη μηχανικού αερισμού.^{9,87,89}

Ο κλινικός γιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι οι μεταβολές της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης των πνευμόνων και η ανταλλαγή των αερίων δεν συμβαδίζουν πάντοτε με τις τιμές της σπιρομέτρησης, οι οποίες αντανακλούν κυρίως τη διάμετρο των μεγάλων αεραγωγών.⁹⁰

Κύρια σημεία

- Η βασική διαταραχή στο άσθμα είναι η γενικευμένη χρόνια φλεγμονή του τοιχώματος των αεραγωγών. Στα κύρια χαρακτηριστικά της περιλαμβάνονται η *στένωση* του αυλού με επακόλουθο τη μείωση της ροής του αέρα, και η *υπεραπαντητικότητα* των αεραγωγών σε διάφορα ερεθίσματα.
- Οξεία ή προϊούσα επιδείνωση μπορεί να προέλθει από την έκθεση του παιδιού σε παράγοντες κινδύνου, όπως είναι οι ιοί, τα αλλεργιογόνα και άλλοι ερεθιστικοί παράγοντες.
- Αν και η στένωση των αεραγωγών στο άσθμα αφορά όχι μόνο στους μεγάλους αλλά και τους μικρούς βρόγχους, ο συριγμός παράγεται με τη στροβιλώδη ροή του διερχόμενου αέρα που αναπτύσσεται μόνο στους μεγαλύτερους, λόγω της δημιουργούμενης δυναμικής συμπίεσης, και τελικά, βρογχοστένωσης. Η απόφραξη των μικρών αεραγωγών συμβάλλει έμμεσα.
- Στον ασθματικό παροξυσμό η απόφραξη και ο εγκλωβισμός αέρα στις κυψελίδες δεν επηρεάζει ομοιόμορφα το σύνολο του πνευμονικού παρεγχύματος. Άλλες κυψελιδικές μονάδες υπεραερίζονται, άλλες υποαερίζονται, και η αιμάτωση των κυψελίδων δεν κατανέμεται ανάλογα.
- Ως συνέπεια της παραπάνω διαταραχής προκαλείται αρχικά υποξαιμία και στη συνέχεια, αν υπάρξει κόπωση, υποαερισμός και υπερκαπνία.

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του ασθματικού παροξυσμού δεν είναι δυσχερής, αλλά προφανώς θα πρέπει να έχουν προηγουμένως αποκλειστεί άλλες αιτίες που μπορεί να προκαλέσουν αιφνίδια αναπνευστική δυσχέρεια εκπνευστικού τύπου καθώς και άλλες χρόνιες πνευμονοπάθειες η παρόξυνση των οποίων μπορεί να χαρακτηρίζεται από παρόμοια κλινική προβολή, όπως η κυστική ίνωση, η χρόνια αναπνευστική νόσος των προώρων, οι υποτροπιάζουσες εισροφίσεις, η ανοσιακή ανεπάρκεια (Πίνακες 1, 2).^{10,91}

Η επιβεβαίωση της παρουσίας συριγμού έχει μεγάλη σημασία για την επίτευξη της ορθής διάγνωσης του άσθματος ή, αν πρόκειται για παιδί προσχολικής ηλικίας, για την κατάταξη του στην κατηγορία του *επεισοδιακού συριγμού* ή του *συριγμού πολλαπλών αιτίων*. Λαμβάνοντας υπόψη την περιορισμένη ικανότητα των γονέων να αναγνωρίσουν τον συριγμό, καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική η αξιολόγηση των συμπτωμάτων από γιατρό.¹⁹

Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση ασθματικού παροξυσμού σε παιδιά κάτω των 5 ετών**Λοιμώξεις**

Οξεία βρογχιολίτιδα
 Ιογενής συριγμός
 Πνευμονία
 Οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα
 Κοκκύτης
 Ρινο-κολπίτιδα
 Φυματίωση

Μηχανικά αίτια

Εισρόφηση ξένου σώματος
 Εισροφήσεις κατά την κατάποση
 Γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση

Συγγενείς δυσπλασίες

Τραχειομαλάκυνση
 Βρογχοπνευμονική δυσπλασία
 Κυστική ίνωση
 Πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών
 Ανοσο-ανεπάρκεια
 Συγγενείς δυσπλασίες με στένωση ενδοθωρακικών αεραγωγών
 Συγγενής καρδιοπάθεια

Άλλα

Αναφυλαξία

Πίνακας 2. Διαφορική διάγνωση ασθματικού παροξυσμού σε παιδιά άνω των 5 ετών

Πνευμονία (π.χ. ιογενής, μυκοπλασματική)
 Εμμένουσα βακτηριακή βρογχίτιδα / Βρογχεκτασία
 Δυσλειτουργία φωνητικών χορδών / Κρίσεις πανικού
 Πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών
 Διάμεσες πνευμονοπάθειες
 Εισρόφηση ξένου σώματος
 Εισροφήσεις κατά την κατάποση
 Κυστική ίνωση
 Αποφρακτική βρογχιολίτιδα
 Διογκωμένοι παρατραχειακοί λεμφαδένες
 Ανοσοανεπάρκεια
 Αναφυλαξία
 Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια

Κύρια σημεία

- Η διάγνωση του ασθματικού παροξυσμού δεν είναι δυσχερής, αλλά πρέπει να έχουν αποκλειστεί προηγούμενες άλλες αιτίες που μπορεί χαρακτηρίζονται από παρόμοια κλινική προβολή.
- Η βαρύτητα των ασθματικών παροξυσμών ταξινομείται με κυρίως κλινικά κριτήρια σε ήπια, μέτρια, σοβαρή και απειλητική για τη ζωή
- Ακριβέστερες πληροφορίες για το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών παρέχουν οι σπιρομετρικοί δείκτες και η παλμική οξυμετρία. Η μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης αποτελεί σημαντικό δείκτη της βαρύτητας και της πορείας του ασθματικού παροξυσμού.

5.1. Αξιολόγηση βαρύτητας ασθματικού παροξυσμού

Η βαρύτητα του ασθματικού παροξυσμού εξαρτάται από το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών. Η εκτίμηση του βαθμού απόφραξης γίνεται κυρίως κλινικά, αλλά και με τον έλεγχο της πνευμονικής λειτουργίας.

Για τον τελευταίο χρησιμοποιούνται οι *σπιρομετρικοί δείκτες*, όπως είναι η μέτρηση της Μέγιστης Εκπνευστικής Ροής (Peak Expiratory Flow - PEF) ή του Βίαια Εκπνεόμενου Όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in one second - FEV₁) και η *παλμική οξυμετρία* για τη μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (SpO₂).

Η βαρύτητα των ασθματικών παροξυσμών ταξινομείται με κυρίως κλινικά κριτήρια σε ήπια, μέτρια, σοβαρή και απειλητική για τη ζωή (Πίνακας 3).⁹⁻¹⁴

Στον *ήπιας βαρύτητας* ασθματικό παροξυσμό ο ασθενής έχει βήχα (ξηρό ή υγρό) με συριγμό ή μόνο συριγμό, χωρίς συνοδό αναπνευστική δυσχέρεια, ταχύπνοια, κυάνωση ή μείωση της δραστηριότητας. Οι τιμές της PEF ή του FEV₁ (με την προϋπόθεση της καλής συνεργασίας) είναι άνω του 80% της προβλεπόμενης ή της καλύτερης προσωπικής τιμής του ασθενούς. Η ομιλία παραμένει ανεπηρέαστη.

Σε ασθματικό παροξυσμό *μέτριας βαρύτητας*, εκτός από το συριγμό που μπορεί να είναι ακουστός χωρίς στηθοσκόπιο μόνο κατά την εκπνοή ή ακόμα και κατά την εισπνοή, γίνεται χρήση των επικουρικών αναπνευστικών μυών, παρατηρούνται εισολκές των ευένδοτων σημείων του θωρακικού τοιχώματος, ελαφρά αύξηση του αναπνευστικού ρυθμού, αδυναμία βάδισης και αδυναμία προφοράς πολλών λέξεων μεταξύ των αναπνοών. Οι τιμές της PEF συνήθως κυμαίνονται στο 60-80% της προβλεπόμενης ή της καλύτερης προσωπικής τιμής.

Στο *σοβαρό* ασθματικό παροξυσμό μπορεί να εμφανιστεί εικόνα έντονης αναπνευστικής δυσχέρειας, με εισολκή των ευένδοτων σημείων του θωρακικού τοιχώματος, κυάνωση ή ωχρότητα με μικρή ανταπόκριση στους β₂-αγωνιστές. Η ροή αέρα στους πνεύμονες μπορεί να μειωθεί σε τέτοιο βαθμό που ο συριγμός να είναι μόλις ακουστός ή να εκλείπει (σιωπηλός θώρακας). Εξ αιτίας της ήδη υπάρχουσας κόπωσης είναι πιθανό να παρατηρείται μείωση της αναπνευστικής προσπάθειας. Το παιδί μπορεί να προφέρει μόνο 1-3 λέξεις μεταξύ των αναπνοών και να προτιμά να βρίσκεται καθιστό. Μπορεί να μην υπάρχει διαταραχή του επιπέδου συνείδησης μπορεί όμως να παρατηρείται σύγχυση ή ακόμα και βυθιότητα. Εφόσον το παιδί συνεργάζεται, η PEF δεν ξεπερνά το 60% της προβλεπόμενης ή της καλύτερης προσωπικής τιμής.

Πίνακας 3. Αξιολόγηση βαρύτητας ασθματικού παροξυσμού⁹⁻¹³

	Ήπιος	Μέτριος	Σοβαρός	Απειλητικός για τη ζωή
Αναπνευστική δυσχέρεια	Περπατάει Μπορεί να ξαπλώσει	Μιλάει Σε βρέφη, πιο αδύναμο κλάμα, δυσκολία σίτισης Προτιμά να κάθεται	Παραμένει ακίνητος Αδυναμία σίτισης Γέρνει μπροστά	Αδύναμη αναπνευστική προσπάθεια
Ομιλία με	Προτάσεις	Μικρές προτάσεις	Λέξεις	Αδυναμία ομιλίας
Εγρήγορση	Μπορεί να υπάρχει διέγερση	Συνήθως υπάρχει διέγερση	Συνήθως υπάρχει διέγερση	Βυθιότητα ή σύγχυση
Αριθμός αναπνοών	Αυξημένος	Αυξημένος	>5 ετών: >30/min 2-5 ετών: >50/min	
Φυσιολογικός αριθμός αναπνοών σε παιδιά σε εγρήγορση <i>Ηλικία Αριθμός Αναπνοών/min</i>				
		<2 μηνών	<60	
		2-12 μηνών	<50	
		1-5 χρόνων	<40	
		6-12 ετών	<30	
		>12 ετών	<20	
Χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών και εισολκές	Συνήθως όχι	Συνήθως ναι	Συνήθως ναι	Παράδοξη κινητικότητα θώρακα-κοιλιάς
Συριγμός	Μέτριος, συνήθως μόνο στο τέλος της εκπνοής	Έντονος	Συνήθως έντονος	Απουσία συριγμού
Αριθμός σφύξεων/min	Φυσιολογικός	Αυξημένος	Αυξημένος	Βραδυκαρδία
Φυσιολογικός αριθμός σφίξεων στα παιδιά/min				
		2-12 μηνών	<160	
		1-2 ετών	<120	
		2-8 ετών	<110	
		>8 ετών	<100	
Παράδοξος σφυγμός	Απουσιάζει (<10 mmHg)	Μπορεί να υπάρχει (10-25 mmHg)	Συνήθως υπάρχει (20-40 mmHg)	Απουσιάζει λόγω κόπωσης των αναπνευστικών μυών
PEF μετά από βρογχοδιασταλτικό	>80% προβλεπόμενης ή καλύτερης προσωπικής τιμής	60-80%	<60% ή διάρκεια ανταπόκρισης στα βρογχοδιασταλτικά <2 ώρες	<25%
PaO ₂ (σε ατμοσφαιρικό αέρα)	Φυσιολογική (συνήθως δεν χρειάζεται)	>60 mmHg	<60 mmHg πιθανή κυάνωση	κυάνωση
ή/και PaCO ₂	<45 mmHg	<45 mmHg	>45 mmHg (πιθανή αναπνευστική ανεπάρκεια)	
SaO ₂ (σε ατμοσφαιρικό αέρα)	>95%	91-95%	<90%	
Υποαερισμός και υπερκαπνία εμφανίζεται πιο εύκολα στα μικρά παιδιά				

Ο απειλητικός για τη ζωή ασθματικός παροξυσμός είναι απαραίτητο να αναγνωρισθεί έγκαιρα και να αντιμετωπισθεί, γιατί εξελίσσεται ταχέως και αν εγκατασταθεί είναι δύσκολο να αναστραφεί. Σημεία επικείμενης αναπνευστικής ανεπάρκειας αποτελούν η αδυναμία ομιλίας, οι έντονες εισολκές των ευένδοτων σημείων του θωρακικού τοιχώματος, η μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, η επιδεινούμενη κόπωση και τιμή της $\text{PaCO}_2 > 42 \text{ mm Hg}$.¹² Σε πρόσφατη δημοσίευση αναφέρεται ότι τα παιδιά που εισήχθησαν με ασθματικό παροξυσμό σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) χαρακτηρίζονταν από την ταχεία εξέλιξη των συμπτωμάτων και ανέφεραν σημαντικά συχνότερα έκθεση σε αλλεργιογόνο ή ερεθιστικό παράγοντα.⁹²

Ο γιατρός που καλείται να αντιμετωπίσει το παιδί με ασθματικό παροξυσμό, πρέπει να είναι σε θέση όχι μόνο να τον αναγνωρίσει, αλλά και να εκτιμήσει σωστά τη βαρύτητά του. Απαιτείται εμπειρία και μεθοδικότητα και για τα δυο. Κλινικά σημεία που πρέπει να λάβει υπόψη του ο γιατρός είναι τα ακόλουθα:¹³

1. *Αριθμός σφύξεων.* Αν και η ταχυκαρδία δεν αποτελεί ειδικό σημείο επιδείνωσης της αναπνευστικής αντλίας, η προοδευτική αύξησή του αριθμού των σφύξεων υποδηλώνει επιδείνωση, ενώ η μείωση του αριθμού των σφύξεων χωρίς συνοδό κλινική βελτίωση αποτελεί χαρακτηριστικό απειλητικού για τη ζωή επεισοδίου.
2. *Αριθμός αναπνοών.* Η μέτρηση πρέπει να γίνεται όταν το παιδί είναι ήρεμο. Ενδιαφέρει όχι μόνο ο αριθμός των αναπνοών σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή, αλλά και η μεταβολή του στην πορεία του επεισοδίου.
3. *Βαθμός αναπνευστικής δυσχέρειας.* Αποτελεί εύρημα κατά την αντικειμενική εξέταση, αλλά και σύμπτωμα. Ως εύρημα ελέγχεται από την ένταση των εισολκών, και τη δυνατότητα ομιλίας και σίτισης. Όταν αναφέρεται ως σύμπτωμα, είναι απαραίτητο να λαμβάνεται υπόψη το υποκειμενικό στοιχείο και ο διαφορετικός τρόπος αντίληψής του από κάθε ασθενή, ιδιαίτερα όταν αυτός που το περιγράφει είναι παιδί. Ανάλογα εκτιμώνται και τα άλλα σχετικά συμπτώματα, όπως το συσφικτικό αίσθημα στο στήθος, ο συριγμός, ή ο συνδυασμός όλων των παραπάνω.
4. *Εισολκές ευένδοτων σημείων του θωρακικού τοιχώματος και χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών.* Εκτιμάται από τις εισολκές των ευένδοτων σημείων (π.χ. σφαγής, μεσοπλευρίων), και την επισκόπηση ή/και ψηλάφηση των μυών του τραχήλου (π.χ. στερνοκλειδομαστοειδείς, σκαληνοί).
5. *Διάρκεια και ένταση συριγμού.* Στις σοβαρότερες περιπτώσεις ο συριγμός μπορεί να είναι ακουστός όχι μόνο κατά την εκπνοή, αλλά και κατά την εισπνοή (διφασικός) ή να είναι μειωμένης έντασης. Αν και συχνά δεν αποτελεί αξιόπιστο κριτήριο σταδιοποίησης της βαρύτητας παραμένει απλό και χρήσιμο σημείο που πρέπει να λαμβάνει υπόψη ο κλινικός.
6. *Επίπεδο συνείδησης.* Μπορεί να κυμαίνεται από καλό με πλήρη διαύγεια, μέχρι διεγερτικό, ακόμα και συγχυτικό, ή σε ιδιαίτερα σοβαρές περιπτώσεις, βύθιο.

Η επιδείνωση μπορεί να εξελιχθεί μέσα σε ώρες ή μέρες, αλλά, σπάνια, μπορεί να συμβεί και μέσα σε λίγα λεπτά.

Δυστυχώς, υπάρχουν περιπτώσεις όπου η βοήθεια που προσφέρει η κλινική εκτίμηση είναι περιορισμένη, αφού, όχι σπάνια, δε μπορεί να εντοπίσει μικρές μεταβολές της κατάστασης του ασθενούς και επηρεάζεται από αστάθμητους παράγοντες (κλάμα, φόβος κ.λπ.).

Αν και ο έλεγχος της πνευμονικής λειτουργίας μπορεί να παρέχει ακριβέστερες πληροφορίες για το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών σε σχέση με τις πληροφορίες που παρέχει η κλινική εξέταση, η ένταση των συμπτωμάτων παραμένει περισσότερο αξιόπι-

στος δείκτης για την εκτίμηση της έναρξης και της εξέλιξης του ασθματικού παροξυσμού. Μικρό ποσοστό ασθενών χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη αντίληψη των συμπτωμάτων με αποτέλεσμα να αναζητούν ιατρική βοήθεια όταν η πνευμονική λειτουργία τους έχει ήδη επηρεασθεί σημαντικά.

Σε κάθε περίπτωση, η αντικειμενική εκτίμηση της βαρύτητας του παροξυσμού με τον έλεγχο της πνευμονικής λειτουργίας (μέτρηση PEF, FEV₁, SpO₂) πιστεύεται ότι πρέπει να συνδράμει στην κλινική εκτίμηση, και όχι το αντίθετο.^{13,93}

Όπως προαναφέρθηκε, χρήσιμος δείκτης της βαρύτητας του παροξυσμού για το παιδί σχολικής ηλικίας (>5-6 χρόνων) είναι η PEF. Μετράται εύκολα με το ροόμετρο που το προμηθεύεται κανείς από τα περισσότερα φαρμακεία και μπορεί να χρησιμοποιείται καθημερινά από το ίδιο το παιδί στα πλαίσια της τακτικής παρακολούθησης της πορείας της νόσου του. Ως προϋπόθεση για τη σωστή αξιολόγηση του αποτελέσματος της ροομέτρησης θεωρείται η αξιόπιστη τεχνική εκτέλεσης της εξέτασης. Τιμές PEF κατώτερες του 60% της προβλεπόμενης ή της καλύτερης προσωπικής τιμής του παιδιού, πρέπει οπωσδήποτε να το οδηγήσουν στο γιατρό, ο οποίος εξετάζει το ενδεχόμενο της εισαγωγής του στο νοσοκομείο. Η εισαγωγή αποφασίζεται ευκολότερα αν μετά τη χορήγηση εισπνεόμενου β₂-αγωνιστή δε σημειώνεται σημαντική βελτίωση της τιμής της PEF.^{9,13,94} Υπάρχουν ωστόσο μελέτες που έχουν αμφισβητήσει την συνεισφορά των ροομέτρων στην αυτοδιαχείριση του ασθματικού παροξυσμού στο σπίτι, διότι δεν διαπιστώθηκε να πλεονεκτούν έναντι του κλασικού οδηγού που προσφέρει η αξιολόγηση των συμπτωμάτων.⁹⁵

Με την ευρύτερη διάδοση των *παλμικών οξύμετρων* προσδιορίζεται ο SpO₂ ακόμη και στα ιατρεία. Η παράμετρος αυτή έχει βρεθεί ότι αποτελεί πολύ καλό δείκτη της βαρύτητας και της πορείας του ασθματικού παροξυσμού. Τιμές SpO₂ <92% σηματοδοτούν την ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο, ενώ τιμές SpO₂ 92-95% την πιθανολογούν και πρέπει να συνεκτιμώνται η ηλικία του παιδιού μαζί με άλλες κλινικές πληροφορίες.⁹⁶ Τιμές SpO₂ >95%, που συνοδεύονται από ικανοποιητική κλινική και λειτουργική (PEF, FEV₁) ανταπόκριση στην αγωγή, συνηγορούν για ασφαλή κατ' οίκον αντιμετώπιση του ασθενούς.^{88,97}

5.2. Ασθματικός παροξυσμός απειλητικός για τη ζωή

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση απειλητικού για τη ζωή επεισοδίου θεωρούνται όσοι:^{8,98-101}

- Έχουν *ιστορικό παρολίγον θανάτου από άσθμα* που αντιμετωπίστηκε με ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό (σχεδόν 20 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος να χρειασθεί ενδοτραχειακή διασωλήνωση σε επόμενες κρίσεις).
- Έχουν νοσηλευτεί στο νοσοκομείο ή έχουν επισκεφθεί ΤΕΠ για αντιμετώπιση ασθματικού παροξυσμού *τον τελευταίο χρόνο*.
- Λαμβάνουν ή λάμβαναν πρόσφατα *συστηματικά κορτικοστεροειδή*.
- Έχουν εμπειρία απειλητικών επεισοδίων και έχουν διακόψει πρόσφατα μακροχρόνια αγωγή με *εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή*.
- Εξαρτώνται υπερβολικά από τους β₂-αγωνιστές *ταχείας έναρξης δράσης* ή χρησιμοποιούν πάνω από 200 δόσεις σαλβουταμόλης των 100 μg (περιέχονται σε 1 μεταλλικό φιαλίδιο) ή ισοδύναμου φαρμάκου, ανά μήνα.
- Έχουν *ιστορικό ψυχιατρικής νόσου* ή *ψυχο-κοινωνικών προβλημάτων*.
- Έχουν *ιστορικό μη συμμόρφωσης* στο θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση του άσθματος.

- Ανήκουν στη μικρή ομάδα των παιδιών (0,05%) που έχουν ασταθές¹⁰² και επικίνδυνο άσθμα στα οποία οι κρίσεις μπορεί να επιδεινωθούν κεραυνοβόλα.

Όσοι ασθενείς κρίνεται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης απειλητικού για τη ζωή ασθματικού παροξυσμού χρειάζονται στενή παρακολούθηση και εκπαίδευση. Εκτός από τη σωστή μακροχρόνια προληπτική αγωγή, καλό είναι να διαθέτουν στο σπίτι συσκευή με οξυγόνο, εισπνεόμενο β₂-αγωνιστή ταχείας έναρξης δράσης, κορτικοστεροειδές για άμεση λήψη από το στόμα και δυνατότητα άμεσης μεταφοράς σε Νοσοκομείο, οι γιατροί του οποίου πρέπει να είναι ενήμεροι για τα χαρακτηριστικά του άσθματος του ασθενή τους.¹⁰² Ως προς τον εξοπλισμό, συνιστάται να έχουν ροόμετρο και αεροθάλαμο ή νεφελοποιητή με τη χρήση των οποίων να είναι εξοικειωμένοι.

5.3. Εργαστηριακός έλεγχος

5.3.1. Ακτινογραφία θώρακα

Δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας. Ακτινογραφία θώρακα συνιστάται όταν υπάρχουν αμφιβολίες για την ορθότητα της διάγνωσης προκειμένου να αποκλεισθούν άλλες διαγνώσεις με παρόμοια συμπτωματολογία.^{12,13} Σε περιπτώσεις που η νόσος είναι γνωστή συνιστάται μόνο αν, παρά την χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή, παραμένει η αναπνευστική δυσχέρεια, πολύ περισσότερο αν επιδεινώνεται, προκειμένου να αποκλειστεί το ενδεχόμενο επιπλοκών της νόσου, όπως είναι ο πνευμοθώρακας και η ατελεκτασία. Συνιστάται σε κάθε παιδί που εισάγεται με βαρύ ασθματικό παροξυσμό. Τέλος, επειδή στη διαφορική διάγνωση για τις μικρές ηλικίες περιλαμβάνεται πάντοτε η πρόσφατη εισρόφηση ξένου σώματος, ανάλογα με την πορεία των συμπτωμάτων αποφασίζεται η διενέργεια του κατάλληλου απεικονιστικού ελέγχου.^{103,104}

Φαίνεται ότι τα κλινικά κριτήρια δεν μπορούν πάντοτε να προβλέψουν τα ακτινολογικά ευρήματα.¹⁰⁵ Σε ήπιους παροξυσμούς μπορεί ο ακτινολογικός έλεγχος να είναι αρνητικός. Σε βαρύτερους, μπορεί να υπάρχει υπερδιάταση των πνευμόνων με περιβρογχικές διηθήσεις, κυρίως στην περιοχή των πυλών. Ακανόνιστες ακτινοσκοιερές περιοχές παρατηρούνται σε μερικές περιπτώσεις και οφείλονται σε ατελεκτασία ή σε λοίμωξη του πνεύμονα, συνήθως ιογενή. Οι ατελεκτασίες μπορεί να είναι υπομημηματικές έως λοβώδεις ή ακόμη να αφορούν σε ολόκληρο τον πνεύμονα. Η ενσφήνωση ξένου σώματος σε κάποιο βρόγχο προκαλεί

Κύρια σημεία

Η ακτινογραφία θώρακα συνιστάται όταν υπάρχουν αμφιβολίες για την ορθότητα της διάγνωσης. Ενδείκνυται μόνο αν το επεισόδιο είναι ανθεκτικό στη χορηγούμενη αγωγή προκειμένου να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο επιπλοκών.

- Η γενική εξέταση αίματος δεν προσφέρει ουσιαστικές πληροφορίες και δε συνιστάται ως εξέταση ρουτίνας.
- Ο έλεγχος των αερίων αίματος χρειάζεται στις περιπτώσεις σοβαρής υποξαιμίας (η οποία έχει εκτιμηθεί με οξυμετρία) και επί επιμονής ή επιδείνωσης της αναπνευστικής δυσχέρειας παρά τη χορηγούμενη αγωγή.

αποφρακτικό εμφύσημα, που αναδεικνύεται καλύτερα στην εκπνευστική φάση.

5.3.2. Γενική αίματος

Η βοήθεια που προσφέρει συνήθως δεν είναι σημαντική και δε συνιστάται ως εξέταση ρουτίνας. Συνιστάται σε περιπτώσεις που πιθανολογείται πνευμονία ή άλλη λοίμωξη και απαιτείται διαφορετικός θεραπευτικός χειρισμός.

5.3.3. Αέρια αίματος

Δε χρειάζεται να ελέγχονται στην αρχική φάση. Η εξέταση ενδείκνυται όταν το παιδί που νοσηλεύεται στο Νοσοκομείο δε βελτιώνεται ή επιδεινώνεται κλινικά παρά τη θεραπεία. Συνιστώνται επίσης στις περιπτώσεις που η PEF διατηρείται στο 30-50% της προβλεπόμενης ή ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο επιμένει σε επίπεδα κάτω του 91%.^{9,13}

5.4. Διαφορική διάγνωση

Ο γιατρός πρέπει να έχει υπόψη του ότι το παιδί με υποτροπιάζοντα συριγμό και αναπνευστική δυσχέρεια εκπνευστικού τύπου μπορεί να πάσχει από άσθμα, αλλά παράλληλα, να είναι σε ετοιμότητα να τεκμηριώσει την αρχική διάγνωση, διότι τα συμπτώματα αυτά δε συναντώνται πάντοτε στο άσθμα (Πίνακες 1, 2).¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Από το ιστορικό χρειάζεται να διευκρινίζονται με σχολαστικότητα ορισμένα βασικά σημεία:

- Συχνοί έμετοι ή συμπτώματα που εμφανίζονται κατά την κατάποση (ιδιαίτερα σε βρέφη), μπορεί να υποδηλώνουν *χρόνιες εισροφές* είτε κατά την κατάποση είτε από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.
- Παιδί που πέραν των αναπνευστικών του συμπτωμάτων έχει καλή όρεξη, κακή θρέψη, μεγάλες λιπαρές και δύσσομες κενώσεις, πρέπει να ελέγχεται για *κυστική ίνωση*.
- Συχνές λοιμώξεις και από άλλα συστήματα, πιθανολογούν *ανοσιακή ανεπάρκεια*.
- Προηγηθείσα ιογενής ή σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος μπορεί να έχει δημιουργήσει χρόνια υπολειμματική βλάβη του πνεύμονα, όπως συμβαίνει στην οξεία βρογχιολίτιδα από αδενοϊό, που μπορεί να προκαλέσει *χρόνια αποφρακτική βρογχιολίτιδα* με μόνιμη βλάβη των μικρών αεραγωγών.
- Πρόωρος τοκετός και η συνακόλουθη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, πιθανολογούν τη *χρόνια αναπνευστική νόσο των προώρων*.
- Αιφνίδια έναρξη των συμπτωμάτων με ελεύθερο ιστορικό χωρίς ανταπόκριση στην χορηγηθείσα αντιασματική αγωγή, θέτουν την υποψία της *εισρόφησης ξένου σώματος*.
- Παρουσία χρόνιου υγρού βήχα (>4-6 εβδομάδες) είναι πιθανόν να οφείλεται σε *εμμένουσα βακτηριακή βρογχίτιδα*.¹⁰⁹

6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση του ασθματικού παροξυσμού αποσκοπεί στην:⁹⁻¹³

- Αποκατάσταση της κλινικής εικόνας και της αναπνευστικής λειτουργίας του ασθενούς, το ταχύτερο δυνατό,
- Διατήρηση της καλύτερης δυνατής αναπνευστικής λειτουργίας,
- Πρόληψη τυχόν υποτροπής,

- Εκπαίδευση του ασθενούς στην αντιμετώπιση νέου παροξυσμού και την καθοδήγησή του με εξατομικευμένες γραπτές οδηγίες.

Τα θεραπευτικά μέτρα που χρειάζεται να ληφθούν καθορίζονται από τη βαρύτητα του επεισοδίου που καλούμαστε να αντιμετωπίσουμε.

6.1. Αντιμετώπιση ασθματικών παροξυσμών στο σπίτι και στο ιατρείο

Η έγκαιρη έναρξη της κατάλληλης θεραπείας στο σπίτι με τις πρώτες εκδηλώσεις του ασθματικού παροξυσμού έχει ξεχωριστή σημασία για τον έλεγχο, όχι μόνο του κάθε επεισοδίου, αλλά και των επιπλοκών της νόσου γενικότερα.

Κύρια σημεία

Αντιμετώπιση στο σπίτι και στο ιατρείο

- Η έγκαιρη έναρξη της κατάλληλης θεραπείας στο σπίτι με τις πρώτες εκδηλώσεις του ασθματικού παροξυσμού έχει ξεχωριστή σημασία.
- Οι εισπνεόμενοι β_2 -αγωνιστές ταχείας έναρξης δράσης αποτελούν τη φαρμακευτική επιλογή πρώτης γραμμής. Χορηγούνται 2-4 ψεκασμοί και μπορεί να επαναλαμβάνονται κάθε 20-30 λεπτά μέσα στην πρώτη ώρα. Μετά την πρώτη ώρα, η δόση των β_2 -αγωνιστών θα εξαρτηθεί από τη βαρύτητα του επεισοδίου.
- Ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται στην επιλογή της κατάλληλης συσκευής χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων για το κάθε ασθματικό παιδί.
- Αν η ανταπόκριση στους β_2 -αγωνιστές δεν είναι άμεση ή δεν διατηρείται μετά από 1 ώρα, χορηγείται πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη ή ισοδύναμο κορτικοστεροειδές επί 3-5 ημέρες ή για όσο χρειάζεται.

Αντιμετώπιση στο Νοσοκομείο

- Η χορήγηση *εφυγραμένου οξυγόνου* (όταν το $SpO_2 \leq 91\%$) είναι κεφαλαιώδους σημασίας.
- Εφόσον είναι απαραίτητη η χορήγηση O_2 , η *σαλβουταμόλη* χορηγείται με νεφελοποιητή. Προτιμάται η ενιαία δόση 2,5 mg για τα βρέφη και τα παιδιά προσχολικής ηλικίας, και 5 mg για εκείνα σχολικής ηλικίας και τους εφήβους. Εναλλακτικά, ιδιαίτερα όταν δεν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση οξυγόνου, μπορεί να χορηγηθούν επαναλαμβανόμενοι (4-10) ψεκασμοί μέσω αεροθαλάμου.
- Σε μέτριο ή σοβαρό παροξυσμό ή σε μη ικανοποιητική ανταπόκριση μετά την πρώτη χορήγηση β_2 -αγωνιστή, μπορεί να χορηγηθεί μαζί με *βρωμιούχο ιπρατρόπιο* με νεφελοποιητή ανά 20-30 λεπτά, για τις πρώτες 2-3 ώρες αντιμετώπισης του παροξυσμού.
- Το παιδί που έχει ασθματικά συμπτώματα τέτοιας βαρύτητας ώστε να επιβάλλουν νοσηλεία στο Νοσοκομείο χρειάζεται να λάβει έγκαιρα *συστηματικά κορτικοστεροειδή*.
- Κάθε ασθενής θα πρέπει να έχει *γραπτό σχέδιο δράσης*, που να περιλαμβάνει εξατομικευμένες οδηγίες με βάση τα συμπτώματα ή/και τις τιμές της PEF.

Καίριας σημασίας και ίσως καθοριστικής για το τελικό αποτέλεσμα της χορηγούμενης αντιασθματικής αγωγής, είναι η επιλογή της σωστής συσκευής μέσω της οποίας θα δοθούν τα εισπνεόμενα φάρμακα. Ανάλογα με την ηλικία, την ικανότητα συνεργασίας του νεαρού ασθενούς και το είδος του φαρμάκου, προτείνεται η καταλληλότερη.⁹ Για να εξασφαλισθεί η σωστή χρήση της συσκευής απαιτείται σωστή εκπαίδευση του ίδιου του ασθενούς, εφόσον η ηλικία το επιτρέπει, και ασφαλώς των γονέων του. Αναλυτικές κατευθυντήριες οδηγίες για τα κριτήρια επιλογής και τον τρόπο χρήσης των συσκευών παρατίθενται στο αντίστοιχο κεφάλαιο.

6.1.1.Εισπνοή β₂-αγωνιστών

Οι εισπνεόμενοι β₂-αγωνιστές ταχείας έναρξης δράσης αποτελούν τη φαρμακευτική επιλογή πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση του ασθματικού παροξυσμού.⁹⁻¹⁴

Τα επεισόδια ήπιας και μέτριας βαρύτητας αντιμετωπίζονται στο σπίτι με εισπνοή β₂-αγωνιστών βραχείας διάρκειας δράσης (σαλβουταμόλη) κατά προτίμηση μέσα από αεροθάλαμο ή συσκευή σκόνης και εναλλακτικά μέσω νεφελοποιητή. Όταν χρησιμοποιείται αεροθάλαμος σε παιδιά προσχολικής αλλά ενδεχομένως και σχολικής ηλικίας (ανάλογα με το επίπεδο συνεργασίας), αντί της βαθιάς εισπνοής συνιστώνται οι ήρεμες κανονικές αναπνοές. Σημειώνεται πως η χορήγηση β₂-αγωνιστών με ψεκασμούς μέσω αεροθαλάμου είναι το ίδιο αποτελεσματική αν όχι καλύτερη από τη χορήγηση τους με νεφελοποιητή.^{7,9,11,110,111}

Για τα μεγαλύτερα παιδιά είναι προτιμότερο να γίνεται η εισπνοή μέσα από το επιστόμιο του αεροθαλάμου ή ενδεχομένως του νεφελοποιητή παρά μέσα από τη μάσκα προσώπου γιατί αποφεύγεται η κατακράτηση σταγονιδίων του φαρμάκου στη μύτη που μπορεί να ελαττώσει την εναπόθεση του στους πνεύμονες.¹¹²

Χορηγούνται 2-4 ψεκασμοί (σαλβουταμόλης) και μπορεί να επαναλαμβάνονται κάθε 20-30 λεπτά μέσα στην πρώτη ώρα. Μετά την πρώτη ώρα, η δόση των β₂-αγωνιστών θα εξαρτηθεί από τη βαρύτητα του επεισοδίου. Εφόσον η ανταπόκριση είναι ικανοποιητική συνεχίζουν να χορηγούνται κάθε 3-4 ώρες. Αν δεν είναι ικανοποιητική, μπορεί να απαιτηθούν μέχρι και 10 ψεκασμοί τη φορά κάθε 1-2 ώρες, κατά προτίμηση μέσα από αεροθάλαμο, ή ενδεχομένως μπορεί να χορηγηθεί πλήρης δόση β₂-αγωνιστών με νεφελοποιητή σε διαστήματα μικρότερα και της μιας ώρας.^{9-14,113} Αν το εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό συνεχίζει να χρειάζεται πιο συχνά από 3 ώρες ή κάθε 3-4 ώρες για περισσότερες από 24 ώρες, τότε πρέπει να αναζητείται ιατρική βοήθεια την ίδια μέρα. Δε συνιστάται χορήγηση επιπλέον φαρμάκων αν οι ταχείας έναρξης δράσης β₂-αγωνιστές οδηγήσουν σε πλήρη ανταπόκριση και η διάρκεια του αποτελέσματος διατηρείται επί τουλάχιστον 3-4 ώρες. Η εκτίμηση της ανταπόκρισης γίνεται πρωτίστως με κλινικά κριτήρια και ενδεχομένως, εφόσον η ηλικία το επιτρέπει, με την άνοδο της PEF σε επίπεδα μεγαλύτερα του 80% της προβλεπόμενης ή, κατά προτίμηση, της καλύτερης προσωπικής.⁹⁻¹⁴

Η φορμοτερόλη είναι β₂-αγωνιστής μακράς διάρκειας αλλά με ταχεία έναρξη και έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με τους β₂-αγωνιστές βραχείας δράσης χωρίς να αυξάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και έχει σημαντικά μεγαλύτερο κόστος.^{114,115} Αυτή η ιδιότητα της φορμοτερόλης μπορεί να είναι χρήσιμη στην πρώιμη αντιμετώπιση του ασθματικού παροξυσμού, ιδιαίτερα αν χρησιμοποιείται ο συνδυασμός φορμοτερόλης-βουδεσονίδης όπου μπορεί να αυξάνεται η συχνότητα λήψης των χορηγούμενων δόσεων εντός της ημέρας μέχρι ανά 8ωρο.

6.1.2. Συστηματικά κορτικοστεροειδή

Αν η ανταπόκριση στους β_2 -αγωνιστές ταχείας έναρξης δράσης δεν είναι άμεση ή δεν διατηρείται μετά από 1 ώρα, χορηγείται πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη 0,5-1 mg/kg ή ισοδύναμο κορτικοστεροειδές επί 3-5 ημέρες ή για όσο χρειάζεται. Με την έγκαιρη χορήγηση μπορεί να αναχαιτισθεί η εξέλιξη του παροξυσμού και να αποφευχθεί η εισαγωγή στο νοσοκομείο. Ως ανώτερη δόση συνιστώνται τα 40 mg. Σε περίπτωση που το παιδί λαμβάνει ήδη σε συντήρηση συστηματικά κορτικοστεροειδή συνιστάται η δόση 1-2 mg/kg πρεδνιζολόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης και ως ανώτερη τα 60 mg.^{9-13,116}

Προτιμάται η χορήγηση από το στόμα αφού δεν μειονεκτεί της παρεντερικής, πλην των περιπτώσεων που αυτό είναι αδύνατο λόγω εμέτων.^{117,118}

Υπάρχει μία χρονική υστέρηση –συνήθως μερικών ωρών– στην εκδήλωση των ευεργετικών κλινικών αποτελεσμάτων από τη χορήγηση των συστηματικών κορτικοστεροειδών.¹¹⁹ Η πυκνότητα των υποδοχέων των β_2 -αγωνιστών αυξάνει εντός 4ώρου από τη χορήγηση, αλλά η βελτίωση της απαντητικότητας στους β_2 -αγωνιστές μπορεί να μην γίνει αντιληπτή μέχρι 12 ώρες.¹²⁰

Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε δόση 0,6 mg/kg (μέγιστη 16 mg) εφάπαξ ή για 2 ημέρες είναι πιθανό να είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη χορήγηση 1-2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζολόνης για 5 ημέρες.^{9,121-125}

Στον επεισοδιακό (ιογενή) συριγμό της προσχολικής ηλικίας η χρήση των συστηματικών κορτικοστεροειδών δε φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα εισαγωγής ή επανεισαγωγής στο Νοσοκομείο, ούτε μειώνει τα συμπτώματα, την ανάγκη χρήσης β_2 -αγωνιστών ή τη διάρκεια παραμονής στο Νοσοκομείο. Η χρήση τους συνιστάται σε περίπτωση συνυπάρχουσας αλλεργικής νόσου, θετικής εμπειρίας από προηγούμενη λήψη ή κλινικής εικόνας βαρέως παροξυσμού.^{126,127}

6.1.3. Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή

Σε παιδιά που λαμβάνουν ήδη μακροχρόνια προληπτική αγωγή και εμφανίζουν ήπιο ασθματικό παροξυσμό ο διπλασιασμός της δόσης των λαμβανόμενων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών δεν φαίνεται να επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα.^{128,129} Αντίθετα, η χορήγηση σημαντικά υψηλότερων δόσεων (πενταπλάσιες) εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (βουδεσονίδης ή φλουτικαζόνης) φαίνεται να δίδει αποτελέσματα ισοδύναμα με εκείνα των συστηματικών κορτικοστεροειδών σε ήπιο και μέτριο ασθματικό παροξυσμό, αλλά όχι στο σοβαρό.¹³⁰⁻¹³⁴

Παρόλα αυτά, η χορήγηση αυξημένων δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στον ασθματικό παροξυσμό παραμένει αμφισβητούμενη πρακτική και δεν μπορεί να αιτιολογηθεί με επάρκεια η προτίμησή τους έναντι των συστηματικών.¹³⁴⁻¹³⁸ Στην περίπτωση παιδιών προσχολικής ηλικίας που εμφανίζουν επεισοδιακό (ιογενή) συριγμό όπου ως γνωστόν η αποτελεσματικότητα των συστηματικών κορτικοστεροειδών αμφισβητείται, η χορήγηση μεγάλων δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (1500 μ g/ημέρα φλουτικαζόνης επί 10 ημέρες) με την εμφάνιση των πρώτων σημείων της ιογενούς συνδρομής βρέθηκε ότι μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο των συμπτωμάτων και να ελαττώσει την ανάγκη χρήσης συστηματικών κορτικοστεροειδών. Ωστόσο και εδώ, παραμένουν οι ενδοιασμοί για την υιοθέτηση της συγκεκριμένης θεραπευτικής προσέγγισης λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων επιπτώσεων στην σωματική αύξηση των παιδιών.¹³⁷

Σε περιπτώσεις ήπιων ασθματικών παροξυσμών σε παιδιά που δε λάμβαναν μακροχρόνια ρυθμιστική αγωγή, μπορεί να χορηγηθούν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και/ή μοντελουκάστη στα πλαίσια έναρξης μακροχρόνιας αγωγής ελέγχου της φλεγμονής.¹³⁸⁻¹⁴¹ Στην περίπτωση του επεισοδιακού συριγμού της προσχολικής ηλικίας έχει διαπιστωθεί μείωση της έντασης και της διάρκειας των συμπτωμάτων με χορήγηση βραχυχρόνιου σχήματος μοντελουκάστης.^{142,143}

6.1.4. Παραπομπή στο Νοσοκομείο

Αν η ανταπόκριση στα συμπτώματα και οι τιμές της PEF διατηρούνται σε ικανοποιητικά επίπεδα, η αντιμετώπιση μπορεί να συνεχιστεί υπό παρακολούθηση στο σπίτι. Η πλήρης ανάρρωση επέρχεται συνήθως σταδιακά και η θεραπεία μπορεί να χρειασθεί να συνεχιστεί για αρκετές ημέρες μέχρι να επιτευχθεί η απάλειψη των συμπτωμάτων και η αποκατάσταση της PEF.

Αντίθετα, πρέπει να αναζητείται άμεσα ιατρική βοήθεια όταν:⁹⁻¹⁴

- Ο ασθενής ανήκει στην ομάδα αυξημένου κινδύνου για επεισόδιο απειλητικό για τη ζωή,
- Ο ασθματικός παροξυσμός είναι σοβαρός,
- Η ανταπόκριση στους β₂-αγωνιστές δεν είναι άμεση και δεν διατηρείται τουλάχιστον για 3 ώρες,
- Δεν υπάρχει βελτίωση μέσα στις επόμενες 6 ώρες από την έναρξη της θεραπείας με τα συστηματικά κορτικοστεροειδή,
- Υπάρχει περαιτέρω επιδείνωση.

Ως ενδείξεις **άμεσης παραπομπής** στο Νοσοκομείο θεωρούνται οι ακόλουθες:⁹

- Μη ανταπόκριση σε 3 δόσεις* εισπνεόμενου β₂-αγωνιστή ταχείας έναρξης δράσης μέσα σε 1-2 ώρες,
- Επίμονη ταχύπνοια παρά τη χορήγηση 3 πλήρων δόσεων εισπνεόμενου β₂-αγωνιστή βραχείας δράσης,
- Αδυναμία ομιλίας ή σίτισης,
- Κυάνωση,
- Εισολκή υποχονδρίων,
- Κορεσμός σε οξυγόνο $\leq 91\%$ στον ατμοσφαιρικό αέρα,
- Κοινωνικό περιβάλλον αναξιώπιστο για τη χορήγηση της θεραπείας και σωστή παρακολούθηση του παιδιού στο σπίτι.

6.2. Αντιμετώπιση ασθματικών παροξυσμών στο Νοσοκομείο

Οι σοβαροί ασθματικοί παροξυσμοί μπορεί δυνητικά να καταλήξουν σε θάνατο και για αυτό το λόγο πρέπει να αντιμετωπίζονται σε νοσοκομειακό περιβάλλον είτε αυτό είναι το Τμήμα Επείγοντων Περιστατικών (ΤΕΠ) είτε παιδιατρικός θάλαμος.

Η αντιμετώπιση του μέτριου και σοβαρού ασθματικού παροξυσμού στο νοσοκομειακό περιβάλλον, περιλαμβάνει τα ακόλουθα θεραπευτικά μέτρα:

* Συχνά χρησιμοποιούνται χαμηλές δόσεις εισπνεόμενου β₂-αγωνιστή, οπότε και το αποτέλεσμα μπορεί να υπολείπεται.

6.2.1. Οξυγόνο

Η χορήγηση *εφυγραμένου οξυγόνου* (όταν το $\text{SaO}_2 \leq 91\%$) είναι κεφαλαιώδους σημασίας. Αποτελεί την πρώτη θεραπευτική αγωγή προς κάθε ασθενή που φθάνει στο Νοσοκομείο με σοβαρό ασθματικό παροξυσμό. Χορηγείται με μάσκα προσώπου Ventouri, ρινικούς σωληνίσκους ή σπανιότερα με πλαστική καλύπτρα κεφαλής (hood, headbox) στα βρέφη, προκειμένου να διατηρείται ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα 94-95% τουλάχιστον. Πρέπει να δίνεται σημασία στις τεχνικές λεπτομέρειες (καλή εφαρμογή μάσκας, σωστή θέση σωληνίσκων, κατάλληλο μέγεθος καλύπτρας), ώστε να εξασφαλίζεται η επαρκής λήψη του χορηγούμενου οξυγόνου από το νεαρό ασθενή.⁹ Δεν παραλείπεται ο επανέλεγχος της σωστής τεχνικής χορήγησής του.

Σημειώνεται ότι στον ασθματικό παροξυσμό η κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα είναι δυνατό να επιδεινωθεί με τη χορήγηση μεγάλων συγκεντρώσεων οξυγόνου.^{144,145} Το γεγονός αυτό τονίζει την ανάγκη η χορήγηση οξυγόνου να γίνεται με βάση τις μετρήσεις του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης και να αποφεύγεται η χορήγηση προκαθορισμένων υψηλών συγκεντρώσεων ή υψηλών ροών αδιάκριτα σε όλους τους ασθενείς, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι πραγματικές τους ανάγκες σε οξυγόνο.

6.2.2. β_2 -αγωνιστές

Η σαλβουταμόλη χορηγείται με νεφελοποιητή (έτοιμη φύσιγγα των 2,5 ml) μαζί με φυσιολογικό ορό με τελικό όγκο διαλύματος 3,5-4 ml μέσα από ροή οξυγόνου 6-8 L/min. Προτιμάται η ενιαία δόση 2,5 mg για τα βρέφη και τα παιδιά προσχολικής ηλικίας, και 5 mg για τα εκείνα σχολικής ηλικίας και τους εφήβους.^{9,12,13} Εναλλακτικά, ιδιαίτερα όταν δεν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση οξυγόνου, μπορεί να χορηγηθούν επαναλαμβανόμενοι (4-6) ψεκασμοί μέσω αεροθαλάμου. Σε περίπτωση σοβαρού ασθματικού παροξυσμού που δεν υπάρχει δυνατότητα συγχορήγησης με οξυγόνο μπορεί να γίνουν μέχρι 10 ψεκασμοί.

Στους σοβαρούς ασθματικούς παροξυσμούς η χορήγηση του β_2 -αγωνιστή συνιστάται να συνεχίζεται ανά 20-30 λεπτά για τις πρώτες ώρες και μέχρις ότου υπάρξει βελτίωση. Ακολουθώντας, τα μεσοδιαστήματα χορήγησης θα πρέπει να αυξηθούν στις 1-2 ώρες, σύμφωνα πάντα με την κλινική ανταπόκριση.¹³ Η συχνή χορήγηση δε φαίνεται να υστερεί έναντι της συνεχούς (0,5 mg/kg/ώρα ή 5-10 mg/ώρα).^{146,147} Δε συνιστάται η ενδοφλέβια χρήση β_2 -αγωνιστών ως ρουτίνα σε παιδιά με σοβαρούς ασθματικούς παροξυσμούς.¹⁴⁸ Αν μετά από 1-2 ώρες από την εφαρμογή όλων των υπόλοιπων θεραπευτικών μέτρων η ανταπόκριση δεν κρίνεται ικανοποιητική και το παιδί εισαχθεί σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ή σε Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ) μπορεί να δοκιμασθεί η ενδοφλέβια χορήγηση β_2 -αγωνιστών.¹⁰

Επισημαίνεται ότι τα νεφελοποιημένα βρογχοδιασταλτικά μπορεί κατά παράδοξο τρόπο να προκαλέσουν επιδείνωση του συριγμού, ιδιαίτερα σε βρέφη και σε μικρά νήπια. Παράδοξος βρογχόσπασμος μπορεί ακόμη να προκληθεί αν το διάλυμα είναι υπότονο ή υπέρτονο και για αυτό το λόγο το βρογχοδιασταλτικό φάρμακο συνιστάται να αραιώνεται σε φυσιολογικό ορό.^{149,150}

Αν η ανταπόκριση είναι γρήγορη και ικανοποιητική, η χορήγηση των β_2 -αγωνιστών μπορεί να συνεχιστεί κάθε 4-6 ώρες στο Νοσοκομείο ή και στο σπίτι ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Σε περίπτωση που χορηγούνται ήδη β_2 -αγωνιστές μακράς δράσης (σαλμετερόλη, φορμοτερόλη) στα πλαίσια μακροχρόνιας ρυθμιστικής αγωγής, συνιστάται η διακοπή τους εφόσον απαιτείται χορήγηση σαλβουταμόλης συχνότερα από 4 ώρες.¹³

6.2.3. Αντιχολινεργικά

Σε σοβαρό παροξυσμό ή σε μη ικανοποιητική ανταπόκριση μετά την πρώτη χορήγηση β_2 -αγωνιστή, εφόσον χορηγείται με νεφελοποιητή, μπορεί να χορηγηθεί μαζί με *βρωμιούχο ιπρατρόπιο* ανά 20-30 λεπτά, για τις πρώτες 2-3 ώρες αντιμετώπισης του παροξυσμού. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι το βρωμιούχο ιπρατρόπιο έχει αθροιστικό βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα σε αυτό που επιφέρουν οι β_2 -αγωνιστές και συνεπώς, σε περίπτωση σοβαρού ασθματικού παροξυσμού συνιστάται να συγχωρηγούνται εξ αρχής (250 μg ανά δόση μαζί με διάλυμα β_2 -αγωνιστή στον ίδιο νεφελοποιητή με τελικό όγκο διαλύματος 4,5 ml). Η δόση δε διαφοροποιείται στις μικρές ηλικίες.^{9,11,151,152}

Τονίζεται πως η χορήγηση του *βρωμιούχου ιπρατρόπιου*, εφόσον αποφασισθεί, πρέπει να γίνεται έγκαιρα και να περιορίζεται στην αρχική φάση αντιμετώπισης του μέτριου ή έντονου, πάντως όχι του ήπιου παροξυσμού δεδομένου ότι δε φαίνεται να παρέχει επιπλέον όφελος μετά από αυτή.^{9,11,151-158}

6.2.4. Συστηματικά κορτικοστεροειδή

Το παιδί που έχει ασθματικά συμπτώματα τέτοιας βαρύτητας ώστε να επιβάλλουν νοσηλεία στο Νοσοκομείο, χρειάζεται να λάβει έγκαιρα *συστηματικά κορτικοστεροειδή*.¹⁵⁹ Χορηγείται πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη σε ημερήσια δόση 1-2 mg/kg (μέγιστη δόση 40 mg ή 60 mg),^{9-14,116-119,125,159} κατά προτίμηση από το στόμα σε μια ή δύο δόσεις (πρωί – βράδυ), εκτός αν υπάρχει αδυναμία απορρόφησης από την πεπτική οδό ή αν είναι επιθυμητή η διατήρηση ανοικτής φλεβικής γραμμής, οπότε χορηγείται ενδοφλεβίως. Στις σοβαρότερες περιπτώσεις συνιστάται η συχνότερη χορήγηση (0,5-1 mg/kg ανά 6-8 ώρες). Δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν τυχόν οφέλη από τις περισσότερες δόσεις την ημέρα έναντι της μιας.¹²⁵ Συνήθως, η αγωγή συνεχίζεται για 3-5 ημέρες ή και περισσότερες, ανάλογα με τις ανάγκες. Η δόση τους δε χρειάζεται να μειωθεί σταδιακά για να διακοπεί όταν χορηγούνται για διάστημα μέχρι 7 ημερών.⁹⁻¹⁴ Τελευταία αναγνωρίζεται ως ισοδύναμη, αξιόπιστη και πρακτική η χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε δόση 0,6 mg/kg (μέγιστη 16 mg) εφάπαξ ή για 2 ημέρες.¹²¹⁻¹²⁴

6.2.5. Αμινοφυλλίνη

Δεν ενδείκνυται στους παροξυσμούς ήπιας και μέτριας βαρύτητας διότι δεν προσθέτει όφελος στο θεραπευτικό αποτέλεσμα, ενώ συχνά προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες. Ίσως μπορεί να προστεθεί στα σοβαρά επεισόδια που δεν ανταποκρίνονται σε επανειλημμένες δόσεις β_2 -αγωνιστών.^{160,161} Σε ασθενείς που δε λαμβάνουν ήδη από του στόματος θεοφυλλίνη, χορηγείται ενδοφλέβια σε δόση φόρτισης 5 mg/kg με έγχυση μέσα σε 20 λεπτά και στη συνέχεια σε δόση συντήρησης 1 mg/kg/ώρα με συνεχή έγχυση.¹¹ Σε ασθενείς που πήραν θεοφυλλίνη το προηγούμενο 24ωρο η δόση φόρτισης παραλείπεται μέχρι να γίνουν γνωστά τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα. Λόγω του μικρού θεραπευτικού εύρους της αμινοφυλλίνης συνιστάται ο προσδιορισμός των επιπέδων της τουλάχιστον δύο φορές το

24ωρο. Ακόμη συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση αμινοφυλλίνης να γίνεται υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για έγκαιρη ανίχνευση τυχόν αρρυθμιών.^{9,11}

6.2.6. Θεϊκό μαγνήσιο

Αποτελεί θεραπευτικό παράγοντα στον ασθματικό παροξυσμό, δεδομένου ότι δρα στις λείες μυϊκές ίνες ασκώντας βρογχοδιασταλτική δράση. Η χρήση του περιορίζεται σε παιδιά με βαριά κλινική εικόνα που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική αγωγή, ίσως πριν τη χορήγηση αμινοφυλλίνης. Οι προτεινόμενες δόσεις ποικίλουν (25-100 mg/kg). Το φάρμακο χορηγείται ενδοφλεβίως σε διάστημα 20 min, συνήθως εφάπαξ.^{10,12,162-166} Δεν έχει μελετηθεί σε μικρές ηλικίες ούτε υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της εισπνεόμενης μορφής.

6.2.7. Λοιπή αγωγή

Τα αντιβιοτικά δε χρησιμοποιούνται, εκτός αν υπάρχει υποψία πνευμονίας, βρογχεκτασιών ή εικόνα ενδεικτική ενδοβρογχικής βακτηριακής λοίμωξης, όπως η απόχρεμψη βλεννοπυιδών πτυέλων. Ένδειξη χορήγησης αντιβιοτικών αποτελεί επίσης η συνοδός ρινοκολπίτιδα.^{9 167}

Δε χορηγούνται βλεννολυτικά, αποχρεμπτικά, αντιισταμινικά.⁹⁻¹³

Η φυσικοθεραπεία δε βοηθά.^{168,169}

Το μίγμα ηλίου και οξυγόνου (*heliox*) θα μπορούσε θεωρητικά να αυξήσει την εναπόθεση των σταγονιδίων των β₂-αγωνιστών στο βρογχικό δέντρο, δεδομένου ότι λόγω του χαμηλού αριθμού Reynolds η στροβιλώδης ροή μετατρέπεται σε γραμμική, μειώνονται οι αντιστάσεις των αεραγωγών και το έργο της αναπνοής και διευκολύνεται η ροή στους μεγάλους αεραγωγούς. Τα αποτελέσματα όμως στην πράξη παραμένουν εξαιρετικά αμφιλεγόμενα.¹⁷⁰⁻¹⁷³

Πολλά από τα παιδιά που εκδηλώνουν ασθματικό παροξυσμό, ιδιαίτερα τα μικρά, δεν σιτίζονται επαρκώς ή κάνουν εμέτους, και στις σοβαρότερες περιπτώσεις ίσως είναι αφυδατωμένα. Η αφυδάτωση μπορεί να επιδεινώνει τυχόν μεταβολική οξέωση και γι αυτό πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα κάλυψης των αναγκών σε υγρά, προτιμότερο από το στόμα ή παρεντερικά, με παράλληλη παρακολούθηση (αποβαλλόμενα ούρα, ειδικό βάρος ούρων) ανάλογα με τις συνθήκες.¹² Στο βαρύ ασθματικό παροξυσμό, λόγω της πιθανότητας εκδήλωσης συνδρόμου απρόσφορης υπερέκκρισης (SIADH) αντιδιουρητικής ορμόνης συνιστάται να χορηγούνται τα 2/3 των υγρών συντήρησης με παράλληλη παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών λόγω της πιθανότητας εκδήλωσης του συνδρόμου απρόσφορης υπερέκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης.¹⁷⁴ Σε περίπτωση υποκαλιαιμίας γίνονται, προσεκτικά, οι απαραίτητες διορθώσεις.¹⁷⁵

6.2.8. Έξοδος του παιδιού από το Νοσοκομείο

Το παιδί που νοσηλεύθηκε στο Νοσοκομείο λόγω ασθματικού παροξυσμού μπορεί να λάβει εξιτήριο όταν:¹²

- τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει ή ελαχιστοποιηθεί
- ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο έχει αποκατασταθεί
- πληρούνται συγκεκριμένες προϋποθέσεις (σπιρομετρικοί δείκτες, εκπαίδευση στη χρήση συσκευών, εκπαίδευση για την αντιμετώπιση πιθανού νέου επεισοδίου).

Στα μεγαλύτερα παιδιά η σταθερότητα των αεραγωγών μπορεί να αξιολογηθεί με τη βοήθεια των μετρήσεων της PEF. Θεωρείται ότι δε χρειάζονται νοσοκομειακό περιβάλλον για τη χορήγηση των εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών και συστηματικών κορτικοστεροειδών ασθενείς που έχουν >75% της προβλεπόμενης ή της καλύτερης προσωπικής τιμής της PEF, ή όταν η ημερήσια διακύμανση των τιμών της PEF είναι <25%.^{9,11}

Ο ασθενής που εξέρχεται του Νοσοκομείου μετά από ολιγοήμερη νοσηλεία πρέπει να συνεχίσει την αγωγή με συστηματικά κορτικοστεροειδή ώστε να συμπληρωθούν τουλάχιστον 3-5 ημέρες από την έναρξη του σχήματος.¹²

Η χορήγηση της σαλβουταμόλης πρέπει να γίνεται με τις συσκευές χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν στο σπίτι 24 ώρες πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο, αν και αυτό εξατομικεύεται για κάθε ασθενή. Πρέπει επίσης να ελέγχεται η τεχνική χρήσης των συσκευών από το παιδί ή τους γονείς και να επιβεβαιώνεται η κλινική σταθερότητα μετά την αλλαγή της συσκευής.^{9,12} Επισημαίνονται οι τυχόν εκλυτικοί παράγοντες που προκάλεσαν τον ασθματικό παροξυσμό και συνιστάται η κατά το δυνατόν αποφυγή τους.

Μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο το παιδί συνιστάται να εξεταστεί από τον οικογενειακό γιατρό ή παιδίατρο μέσα σε μια εβδομάδα και, αν κρίνεται σκόπιμο, και από γιατρό εξειδικευμένο στην αντιμετώπιση του άσθματος μέσα στον επόμενο μήνα ή συντομότερα ανάλογα με τη βαρύτητα του επεισοδίου.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸

6.3. Εκπαίδευση

Κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο συνιστάται να παρέχεται στον ίδιο τον ασθενή – εφόσον η ηλικία του το επιτρέπει– και την οικογένειά του σύντομη εκπαίδευση σχετικά με τη νόσο, τα συμπτώματα με τα οποία εκδηλώνεται και τη σημασία τους.¹² Ειδικότερα, μετά την εκπαίδευσή τους θα πρέπει να είναι σε θέση να

- αναγνωρίζουν τα σημεία επιδείνωσης
- εκτιμούν τη βαρύτητα του παροξυσμού
- γνωρίζουν πότε και πώς τροποποιείται ή ενισχύεται η θεραπεία
- γνωρίζουν πότε αναζητούν εξειδικευμένη φροντίδα.

Σε μετα-ανάλυση 37 μελετών διαπιστώθηκε ότι με την εκπαίδευση των παιδιών και των γονέων τους μειώθηκε σημαντικά τον αριθμό των νοσηλείων και των επισκέψεων στο ΤΕΠ.¹⁷⁹ Αποτελεσματική φαίνεται να είναι και η εκπαίδευση που παρέχεται κατά την επίσκεψη στο ΤΕΠ.¹⁸⁰

6.3.1. Σχέδιο δράσης

Η πρόσφατη εμπειρία του ασθματικού παροξυσμού διευκολύνει, αλλά και υποχρεώνει, τον θεράποντα γιατρό να εκπαιδεύσει την οικογένεια για την αυτοδιαχείριση των καθημερινών συμπτωμάτων και την αντιμετώπιση τυχόν νέου επεισοδίου. Συνεπώς, πρέπει να δίνονται αναλυτικές γραπτές οδηγίες.

Γραπτό σχέδιο δράσης (written action plan) ή *σχέδιο αυτοδιαχείρισης* (self-management plan) είναι το σύνολο των γραπτών οδηγιών που δίδονται στον ασθενή και βοηθούν στην ατομική διαχείριση της θεραπείας με δυνατότητα αλλαγών ανάλογα με το επίπεδο ελέγχου του άσθματος.^{9,12,181}

Η αναγνώριση της αξίας της καθημερινής αγωγής ελέγχου του άσθματος ως της πλέον αποτελεσματικής προληπτικής αγωγής των παροξυσμών της νόσου, έχει οδηγήσει στην αναγνώριση της σπουδαιότητας της ορθής αυτοδιαχείρισης. Ως προαπαιτούμενο θεωρείται η ορθή αυτο-εκτίμηση των συμπτωμάτων.¹⁸¹ Παράλληλα, έχει διαπιστωθεί ότι είναι πολύ σημαντική η εξατομίκευση των οδηγιών ανάλογα με τη βαρύτητα και το επίπεδο ελέγχου της νόσου. Η εξατομίκευση είναι σημαντική και για τον ασθενή γιατί ενισχύει την εμπιστοσύνη του στο σχέδιο δράσης αλλά και την αντίληψη για την αποτελεσματικότητα του σχεδίου δράσης.¹⁸²⁻¹⁸⁴

Παρά την αρχική αδυναμία εξαγωγής συμπερασμάτων λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων,¹⁸⁵ νεότερη συστηματική ανασκόπηση διαπιστώνει ότι το γραπτό σχέδιο δράσης που βασίζεται στα συμπτώματα μειώνει κατά 27% τον κίνδυνο επείγουσας επίσκεψης σε σχέση με εκείνο που βασίζεται στη ροομέτρηση.¹⁸⁶ Δείχνει επίσης ότι το γραπτό σχέδιο δράσης που βασίζεται στα συμπτώματα προσθέτει επιπλέον όφελος στην εκπαίδευση που οφείλει να λαμβάνει ο ασθενής και η οικογένειά του και την καθημερινή φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει στα πλαίσια του ελέγχου του άσθματος.

Η δομή του γραπτού σχεδίου δράσης πρέπει να περιλαμβάνει:¹⁸¹

- Την καθημερινή ρυθμιστική αγωγή. Αυτή λαμβάνεται από όλα τα ασθματικά παιδιά, πλην εκείνων με διαλείπον άσθμα.
- Την ανακουφιστική αγωγή με β₂-αγωνιστές ταχείας έναρξης δράσης που χορηγείται κατά τις ανάγκες.
- Την αγωγή με συστηματικά κορτικοστεροειδή στα πλαίσια της έγκαιρης αντιμετώπισης του ασθματικού παροξυσμού.

Η χορήγηση των οδηγιών απαιτεί επιπλέον χρόνο και προσπάθεια από το γιατρό για να εξηγήσει με σαφήνεια το καθημερινό και το έκτακτο θεραπευτικό σχήμα, τον τρόπο χορήγησης των φαρμάκων αλλά και τα κριτήρια (συμπτώματα) βάση των οποίων θα αναγνωρίζει τα πρώιμα σημεία ενός επερχόμενου παροξυσμού.

Πρόσφατη δημοσίευση καταδεικνύει την αξία του γραπτού σχεδίου δράσης που χορηγήθηκε σε παιδιά 1-17 ετών με διαγνωσμένο άσθμα και ήρθαν στα ΤΕΠ.¹⁸⁷ Διαπιστώθηκε ότι ο εφοδιασμός με γραπτό σχέδιο δράσης βελτίωσε σημαντικά τη συμμόρφωση (adherence) στην αγωγή με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, συστηματικά κορτικοστεροειδή (όποτε χρειάστηκε να χορηγηθούν), και την επανεξέταση στα πλαίσια της παρακολούθησης. Το όφελος μπορεί να είναι μεγαλύτερο σε γονείς χαμηλότερου μορφωτικού επιπέδου.¹⁸⁸

Η επίσκεψη του παιδιού με ασθματικό παροξυσμό στο Ιατρείο ή στο ΤΕΠ, και πολύ περισσότερο η νοσηλεία στο Νοσοκομείο, αποτελούν άριστη ευκαιρία έναρξης μακροχρόνιας επικοινωνίας για σωστότερη εκπαίδευση και αντιμετώπιση του παιδικού άσθματος. Η συμβολή του παιδιατρικού νοσηλευτή στην εκπαίδευση του ασθενή και της οικογενείας του μπορεί να είναι ουσιαστική.¹⁸⁹

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sennhauser FH, Braun-Fahrländer C, Wildhaber JH. The burden of asthma in children: a European perspective. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6:2-7.
2. Akinbami LJ, Moorman JE, Garbe PL, Sondik EJ. Status of childhood asthma in the United States, 1980-2007. *Pediatrics* 2009; 123(Suppl 3):S131-S145.
3. Taylor BW, Maxwell D, Al-Hertani W. The emergency department as an asthma surveillance tool at the community level: a decline in the burden of pediatric asthma in Halifax, Canada. *J Asthma* 2005; 42:679-682.

4. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. *Natl Health Stat Report* 2011; 32:1-14.
5. Fuhrman C, Dubus JC, Marguet C, Delacourt C, Thumerelle C, de Blic J, et al. Hospitalizations for asthma in children are linked to undertreatment and insufficient asthma education. *J Asthma* 2011; 48:565-571.
6. Garbutt JM, Banister C, Highstein G, Sterkel R, Epstein J, Bruns J, et al. Telephone coaching for parents of children with asthma: impact and lessons learned. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164:625-630.
7. Clarke SA, Eiser C. The measurement of health-related quality of life (QOL) in paediatric clinical trials: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2:66.
8. Fuhlbrigge AL, Guilbert T, Spahn J, Peden D, Davis K. The influence of variation in type and pattern of symptoms on assessment in pediatric asthma. *Pediatrics* 2006; 118:619-625.
9. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. Available from url: <http://www.ginasthma.org/>.
10. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention in Children 5 years and younger. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009. Available from url: <http://www.ginasthma.org/>.
11. British Thoracic Society / Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. 2008 (revised May 2011). Available from url: www.brit-thoracic.org.uk
12. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007. Available from url: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma.
13. National Asthma Council Australia. Asthma Management Handbook 2006. Melbourne, 2006 Available from url: www.nationalasthma.org.au.
14. Nishimuta T, Kondo N, Hamasaki Y, Morikawa A, Nishima S. Japanese guideline for childhood asthma. *Allergol Int* 2011; 60:147-169.
15. de Benedictis D, Bush A. The challenge of asthma in adolescence. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:683-692.
16. Sadof M, Kaslovsky R. Adolescent asthma: a developmental approach. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23:373-378.
17. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332:133-138.
18. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008; 63:974-980.
19. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32:1096-1110.
20. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403-1406.
21. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, Frey U, Silverman M, Kuehni CE. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1466-1472.e6.
22. Schultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev* 2011; 12:160-164.
23. Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real? *Clin Exp Allergy* 2010; 40:1130-1141.
24. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souëf PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010; 99:56-60.
25. Lødrup-Carlsen KC, Pijnenburg M. Identification of asthma phenotypes in children. *Breathe* 2011; 8:38-44.

26. Garcia-Marcos L, Martinez FD. Multitrigger versus episodic wheeze in toddlers: new phenotypes or severity markers? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:489-490.
27. Malmberg LP, Pelkonen AS, Mattila PS, Hammarén-Malmi S, Mäkelä MJ. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in young wheezy children - interactions with atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:673-678.
28. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al; European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63:5-34.
29. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008; 32:545-554.
30. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:59-99.
31. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:926-938.
32. Loymans RJ, Ter Riet G, Sterk PJ. Definitions of asthma exacerbations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11:181-186.
33. Mannix R, Bachur R. Status asthmaticus in children. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19:281-287.
34. ISAAC steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12:315-335.
35. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Büchele G, Cookson WO, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:565-574.
36. Anthracopoulos MB, Pandiora A, Fouzas S, Panagiotopoulou E, Liolios E, Priftis KN. Sex-specific trends in prevalence of childhood asthma over 30 years in Patras, Greece. *Acta Paediatr* 2011; 100:1000-1005.
37. Papadopoulou A, Hatziaorou E, Matziou VN, Grigoropoulou DD, Panagiotakos DB, Tsanakas JN, et al. Comparison in asthma and allergy prevalence in the two major cities in Greece: the ISAAC phase II survey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011; [Epub ahead of print].
38. Kolokotroni O, Yiallouras PK, Middleton N, Nicolaou N, Pipis S, Priftis KN, et al. Temporal changes in the prevalence of childhood asthma and allergies in urban and rural areas of Cyprus: results from two cross sectional studies. *BMC Public Health* (δεκτό για δημοσίευση).
39. Almqvist C, Worm M, Leynaert B; working group of GA²LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA²LEN review. *Allergy* 2008; 63:47-57.
40. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368:733-743.
41. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62:758-766.
42. Wennergren G. The prevalence of asthma has reached a plateau. *Acta Paediatr* 2011; 100:938-939.
43. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; 64:476-483.
44. Säynäjäkangas O, Valmari P, Tuuponen T, Keistinen T. Trends in hospitalization for childhood asthma in Finland in 1996-2004. *Acta Paediatr* 2007; 96:919-923.
45. Priftis K, Paliatatos AG, Panagiotopoulou-Gartagani P, Kotsonis K, Tapratzi-Potamianou P. Decrease in childhood asthma admissions in Athens, Greece from 2001 to 2005. *Acta Paediatr* 2007; 96:924-925.

46. Hatziaiorou E, Kirvassilis F, Saraphidou S, Katsara M, Valeri R, Emporiadou M, et al. Acute respiratory admissions in Thessaloniki, Greece: 14-year follow-up. *Hippokratia* 2009; 13:242-246.
47. Malmström K, Kaila M, Kajosaari M, Syvänen P, Juntunen-Backman K. Fatal asthma in Finnish children and adolescents 1976-1998: validity of death certificates and a clinical description. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:210-215.
48. Bergström SE, Boman G, Eriksson L, Formgren H, Foucard T, Hörte LG, et al. Asthma mortality among Swedish children and young adults, a 10-year study. *Respir Med* 2008; 102:1335-1341.
49. Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med* 2007; 101:1659-1664.
50. Πρίφτης Κ, Χαϊδάς Α, Κοτσιφάκης Γ, Αναγνωστάκης Ι. Θάνατοι από άσθμα σε παιδιά και εφήβους στη δεκαετία 1979-1988. *Ιατρική* 1993; 64:169-173.
51. Bush A, Zar HJ. Who universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11:115-121.
52. Jørgensen IM, Jensen VB, Bülow S, Dahm TL, Prah P, Juel K. Asthma mortality in the Danish child population: risk factors and causes of asthma death. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:142-147.
53. Warner JO. Review of prescribed treatment for children with asthma in 1990. *BMJ* 1995; 311:663-666.
54. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 16:1720-1745.
55. Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2010; 11:577-584.
56. Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev* 2011; 242:205-219.
57. Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:549-556.e12.
58. Holgate ST. Pathophysiology of asthma: What has our current understanding taught us about new therapeutic approaches? *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:495-505.
59. de Blic J, Tillie-Leblond I, Emond S, Mahut B, Dang Duy TL, Scheinmann P. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:750-754.
60. Jenkins HA, Cool C, Szeffler SJ, Covar R, Brugman S, Gelfand EW, et al. Histopathology of severe childhood asthma: a case series. *Chest* 2003; 124:32-41.
61. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Panizzolo C, et al. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:975-981.
62. Drews AC, Pizzichini MM, Pizzichini E, Pereira MU, Pitrez PM, Jones MH, et al. Neutrophilic airway inflammation is a main feature of induced sputum in nonatopic asthmatic children. *Allergy* 2009; 64:1597-1601.
63. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:858-864.
64. Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:722-727.
65. Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Sarna S, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. *Thorax* 2011; 66:157-162.
66. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:358-364.
67. von Mutius E, Illi S, Nicolai T, Martinez FD. Relation of indoor heating with asthma, allergic sensitisation, and bronchial responsiveness: survey of children in South Bavaria. *Br Med J* 1996; 312:1448-1450.
68. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008; 372:1100-1106.
69. Holt PG, Strickland DH. Interactions between innate and adaptive immunity in asthma patho-

- genesis: new perspectives from studies on acute exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:963-972.
70. Xepapadaki P, Papadopoulos NG. Childhood asthma and infection: virus-induced exacerbations as determinants and modifiers. *Eur Respir J* 2010; 36:438-445.
71. Korppi M. Bacterial infections and pediatric asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2010; 30:565-574.
72. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA²LEN-DARE systematic review. *Allergy* 2011; 66:458-468.
73. Dawood FS, Kamimoto L, D'Mello TA, Reingold A, Gershman K, Meek J, et al. Children with asthma hospitalized with seasonal or pandemic influenza, 2003-2009. *Pediatrics* 2011; 128:e27-32.
74. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TA, Patrie J, McLaughlin AP, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:239-247.
75. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1341-1346.
76. Sutherland ER, Martin RJ. Asthma and atypical bacterial infection. *Chest* 2007; 132:1962-1966.
77. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994; 330:1362-1367.
78. Ho W-C, Hartley WR, Myers L, Lin M-H, Lin Yu-S, Lien C-H, et al. Air pollution, weather, and associated risk factors related to asthma prevalence and attack rate. *Environ Res* 2007; 104:402-409.
79. Nastos PT, Paliatsos AG, Papadopoulos M, Bakoula Ch, Priftis KN. The effect of weather variability on pediatric asthma admissions in Athens, Greece. *J Asthma* 2008; 45:59-65.
80. Samoli E, Nastos PT, Paliatsos AG, Katsouyanni K, Priftis KN. Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: evidence of association and effect modification. *Environ Res* 2011; 111:418-424.
81. Sandberg S, Paton J, Ahola S, McCann DC, McGuinness D, Hillary CR, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000; 356:982-987.
82. Chida Y, Hamer M, Steptoe A. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2008; 70:102-116.
83. Mellis G. Respiratory Noises: How useful are they clinically? *Pediatr Clin N Am* 2009; 56:1-17.
84. Roca J, Ramis L, Rodriguez-Roisin R, Ballester E, Montserrat JM, Wagner PD. Serial relationships between ventilation-perfusion inequality and spirometry in acute severe asthma requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1055-1061.
85. Yiallourous PK, Milner AD. Effective pulmonary blood flow in children with acute asthma attack requiring hospitalization. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17:370-377.
86. Geelhoed GC, Landau LI, LeSouef PN. Predictive value of oxygen saturation in emergency evaluation of asthmatic children. *Br Med J* 1988; 297:395-396.
87. Rodriguez-Roisin R, Ballester E, Roca J, Torres A, Wagner PD. Mechanisms of hypoxemia in patients with status asthmaticus requiring mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:732-739.
88. Fouzas S, Priftis KN, Anthracopoulos MB. Pulse oximetry in pediatric practice. *Pediatrics*. 2011; 128:740-752.
89. Maselli R, Paciocco G. Asthma: pathophysiology of the bronchial obstruction. *Allergy* 2000; 55(Suppl 61):49-51.
90. Mihatsch W, Geelhoed GC, Landau LI, LeSouef PN. Time course of change in oxygen saturation and peak expiratory flow in children admitted to hospital with acute asthma. *Thorax* 1990; 45:438-441.
91. Eigen H. Differential diagnosis and treatment of wheezing and asthma in young children. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47:735-743.
92. Sala KA, Carroll CL, Tang YS, Aglio T, Dressler AM, Schramm CM. Factors associated with the development of severe asthma exacerbations in children. *J Asthma* 2011; 48:558-564.
93. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. *Asthma outcome*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(2 Pt 2):S9-S18.
94. National Education and Prevention and Prevention Program. Peak flow-based compared to symptom-based written action plans. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(Suppl 5):S192-S196.

95. Wensley D, Silverman M. Peak flow monitoring for guided self-management in childhood asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:606-612.
96. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994; 23:1236-1241.
97. Connett GJ, Lenney W. Use of pulse oximetry in the hospital management of acute asthma in childhood. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15:345-349.
98. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest* 2002; 121:1407-1413.
99. Martin AJ, Campbell DA, Gluyas PA, Coates JR, Ruffin RE, Roder DM, et al. Characteristics of near-fatal asthma in childhood. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:1-8.
100. Schmitz T, von Kries R, Wjst M, Schuster A. A nationwide survey in Germany on fatal asthma and near-fatal asthma in children: different entities? *Eur Respir J* 2000; 16:845-849.
101. Belessis Y, Dixon S, Thomsen A, Duffy B, Rawlinson W, Henry R, et al. Risk factors for an intensive care unit admission in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:201-209.
102. Ayres JG, Jyothish D, Ninan T. Brittle asthma. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5:40-44.
103. Brooks LJ, Cloutier MM, Afshani E. Significance of roentgenographic abnormalities in children hospitalized for asthma. *Chest* 1982; 82:315-318.
104. Gershel JC, Goldman HS, Stein RE, Shelov SP, Ziprkowski M. The usefulness of chest radiographs in first asthma attacks. *N Engl J Med* 1983; 309:336-339.
105. Walsh-Kelly CM, Kim MK, Hennes HM. Chest radiography in the initial episode of bronchospasm in children: can clinical variables predict pathologic findings? *Ann Emerg Med* 1996; 28:391-395.
106. Schultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev* 2011; 12:160-164.
107. Keeley D, McKean M. Asthma and other wheezing disorders in children. *Clin Evid* 2005; 14:238-262.
108. Weinberger M, Abu-Hasan M. Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma. *Pediatrics* 2007; 120:855-864.
109. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: Protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:519-531.
110. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2):CD000052.
111. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004; 145:172-177.
112. Esposito-Festen J, Ates B, van Vliet F, Hop W, Tiddens H. Aerosol delivery to young children by pMDI-spacer: is facemask design important? *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:348-353.
113. Ploin D, Chapuis FR, Stamm D, Robert J, David L, Chatelain PG, et al. High-dose albuterol by metered-dose inhaler plus a spacer device versus nebulization in preschool children with recurrent wheezing: A double-blind, randomized equivalence trial. *Pediatrics* 2000; 106:311-317.
114. Boonsawat W, Charoenratanakul S, Pothirat C, Sawanyawisuth K, Seearamroongruang T, Bengtsson T, et al. Formoterol (OXIS) Turbuhaler as a rescue therapy compared with salbutamol pMDI plus spacer in patients with acute severe asthma. *Respir Med* 2003; 97:1067-1074.
115. Rodrigo GJ, Neffen H, Colodenco FD, Castro-Rodriguez JA. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104:247-252.
116. Langton Hewer S, Hobbs J, Reid F, Lenney W. Prednisolone in acute childhood asthma: clinical responses to three dosages. *Respir Med* 1998; 92:541-546.
117. Barnett PL, Caputo GL, Baskin M, Kuppermann N. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emerg Med* 1997; 29:212-217.
118. Smith M, Iqbal S, Elliott TM, Everard M, Rowe BH. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD002886.
119. Altamimi S, Robertson G, Jastaniah W, Davey A, Dehghani N, Chen R, et al. Single-dose oral dexamethasone in the emergency management of children with exacerbations of mild to moder-

- ate asthma. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22:786-793.
120. Newton R, Leigh R, Gienbycz MA. Pharmacological strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticoids in inflammatory lung diseases. *Pharmacol Ther* 2010; 125:286-327.
121. Greenberg RA, Kerby G, Roosevelt GE. A comparison of oral dexamethasone with oral prednisone in pediatric asthma exacerbations treated in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47:817-823.
122. Gordon S, Tompkins T, Dayan PS. Randomized trial of single-dose intramuscular dexamethasone compared with prednisolone for children with acute asthma. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23:521-527.
123. Cross KP, Paul RI, Goldman RD. Single-dose dexamethasone for mild-to-moderate asthma exacerbations: Effective, easy, and acceptable. *Can Fam Physician* 2011; 57:1134-1136.
124. Altamimi S, Robertson G, Jastaniah W, Davey A, Dehghani N, Chen R, et al. Single-dose oral dexamethasone in the emergency management of children with exacerbations of mild to moderate asthma. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22:786-793.
125. de Benedictis FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; [Epub ahead of print].
126. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1433-1438.
127. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009; 360:329-338.
128. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, Mink S, Chung K, Lee J; Canadian Asthma Exacerbation Study Group. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004; 59:550-556.
129. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:271-275.
130. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001107.
131. Sung L, Osmond MH, Klassen TP. Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma. *Acad Emerg Med* 1998; 5:209-213.
132. Manjra AI, Price J, Lenney W, Hughes S, Barnacle H. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. *Respir Med* 2000; 94:1206-1214.
133. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:689-694.
134. Schuh S, Dick PT, Stephens D, Hartley M, Khaikin S, Rodrigues L, et al. High-dose inhaled fluticasone does not replace oral prednisolone in children with mild to moderate acute asthma. *Pediatrics* 2006; 118:644-650.
135. Volovitz B. Inhaled budesonide in the management of acute worsenings and exacerbations of asthma: a review of the evidence. *Respir Med* 2007; 101:685-695.
136. Quon BS, Fitzgerald JM, Lemièr C, Shahidi N, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12):CD007524.
137. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009; 360:339-353.
138. Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:407-420.
139. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 123:519-525.
140. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in chil-

- dren with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child* 2010; 95:365-370.
141. Jartti T. Inhaled corticosteroids or montelukast as the preferred primary long-term treatment for pediatric asthma? *Eur J Pediatr* 2008; 167:731-736.
 142. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:323-329.
 143. Valovirta E, Boza ML, Robertson CF, Verbruggen N, Smugar SS, Nelsen LM, et al. Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106:518-526.
 144. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003; 124:1312-1317.
 145. Chien JW, Ciufo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000; 117:728-733.
 146. Khine H, Fuchs SM, Saville AL. Continuous vs intermittent nebulized albuterol for emergency management of asthma. *Acad Emerg Med* 1996; 3:1019-1024.
 147. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2002; 122:160-165.
 148. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH. Intravenous beta₂-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2):CD002988.
 149. Tal A, Pasterkamp H, Leahy F. Arterial oxygen desaturation following salbutamol inhalation in acute asthma. *Chest* 1984; 86:868-869.
 150. O'Callaghan C, Milner AD. Paradoxical deterioration in lung function after nebulised salbutamol in wheezy infants. *Lancet* 1986; 2(8521-22):1424-1425.
 151. Everard M, Bara A, Kurian M, N'Diaye T, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3):CD001279.
 152. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergic agents and beta₂-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4):CD000060.
 153. Qureshi F, Pestian J, Davis P, Zaritsky A. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339:1030-1035.
 154. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60:740-746.
 155. Goggin N, Macarthur C, Parkin PC. Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:1329-1334.
 156. Craven D, Kercsmar CM, Myers TR, O'riordan MA, Golonka G, Moore S. Ipratropium bromide plus nebulized albuterol for the treatment of hospitalized children with acute asthma. *J Pediatr* 2001; 138:51-58.
 157. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta₂-agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ* 1998; 317:971-977.
 158. Dotson K, Dallman M, Bowman CM, Titus MO. Ipratropium bromide for acute asthma exacerbations in the emergency setting: a literature review of the evidence. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25:687-692.
 159. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1):CD002178.
 160. Goodman DC, Littenberg B, O'Connor GT, Brooks JG. Theophylline in acute childhood asthma: a meta-analysis of its efficacy. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:211-218.
 161. Carter E, Cruz M, Chesrown S, Shieh G, Reilly K, Hendeles L. Efficacy of intravenously administered theophylline in children hospitalized with severe asthma. *J Pediatr* 1993; 122:470-476.
 162. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child* 2005; 90:74-77.
 163. Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma:

- systematic review and meta-analyses. *Emerg Med J* 2007; 24:823-830.
164. Rowe BH, Camargo CA Jr. The role of magnesium sulfate in the acute and chronic management of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14:70-76.
165. Schuh S, Macias C, Freedman SB, Plint AC, Zorc JJ, Bajaj L, et al. North American practice patterns of intravenous magnesium therapy in severe acute asthma in children. *Acad Emerg Med* 2010; 17:1189-1196.
166. Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner BM, Hughes R, Knopp JA, et al. Inhaled magnesium sulphate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD003898.
167. Graham V, Lasserson T, Rowe BH. Antibiotics for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3):CD002741.
168. Asher MI, Douglas C, Airy M, Andrews D, Trenholme A. Effects of chest physical therapy on lung function in children recovering from acute severe asthma. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9:146-151.
169. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD001002.
170. Kim IK, Phrampus E, Venkataraman S, Pitetti R, Saville A, Corcoran T, et al. Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the treatment of children with moderate to severe asthma exacerbations: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005; 116:1127-1133.
171. Lee DL, Hsu CW, Lee H, Chang HW, Huang YC. Beneficial effects of albuterol therapy driven by heliox versus by oxygen in severe asthma exacerbation. *Acad Emerg Med* 2005; 12:820-827.
172. Rivera ML, Kim TY, Stewart GM, Minasyan L, Brown L. Albuterol nebulized in heliox in the initial ED treatment of pediatric asthma: a blinded, randomized controlled trial. *Am J Emerg Med* 2006; 24:38-42.
173. Bigham MT, Jacobs BR, Monaco MA, Brilli RJ, Wells D, Conway EM, et al. Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the management of children with status asthmaticus: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:356-361.
174. Baker JW, Yerger S, Segar WE. Elevated plasma antidiuretic hormone levels in status asthmaticus. *Mayo Clin Proc* 1976; 51:31-34.
175. Potter PC, Klein M, Weinberg EG. Hydration in severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1991; 66:216-219.
176. Cheng NG, Browne GJ, Lam LT, Yeoh R, Oomens M. Spacer compliance after discharge following a mild to moderate asthma attack. *Arch Dis Child* 2002; 87:302-305.
177. Emerman CL, Cydulka RK, Crain EF, Rowe BH, Radeos MS, Camargo CA, et al. Prospective multicenter study of relapse after treatment for acute asthma among children presenting to the emergency department. *J Pediatr* 2001; 138:318-324.
178. Stevens MW, Gorelick MH. Short-term outcomes after acute treatment of pediatric asthma. *Pediatrics* 2001; 107:1357-1362.
179. Coffman JM, Cabana MD, Halpin HA, Yelin EH. Effects of asthma education on children's use of acute care services: a meta-analysis. *Pediatrics* 2008; 121:575-586.
180. Sockrider MM, Abramson S, Brooks E, Caviness AC, Pilney S, Koerner C, et al. Delivering tailored asthma family education in a pediatric emergency department setting: a pilot study. *Pediatrics* 2006; 117(4 Pt 2):S135-S144.
181. Ducharme FM, Bhogal SK. The role of written action plans in childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:177-188.
182. Stevens CA, Wesseldine LJ, Couriel JM, Dyer AJ, Osman LM, Silverman M. Parental education and guided self-management of asthma and wheezing in the pre-school child: a randomised controlled trial. *Thorax* 2002; 57:39-44.
183. Pedersen S. From asthma severity to control: a shift in clinical practice. *Prim Care Respir J* 2010; 19:3-9.
184. Beauchesne MF, Levert V, El Tawil M, Labrecque M, Blais L. Action plans in asthma. *Can Respir J* 2006; 13:306-310.
185. Toelle BG, Ram FS. Written individualised management plans for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2):CD002171.
186. Zemek R, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:157-163.

187. Ducharme FM, Zemek RL, Chalut D, McGillivray D, Noya FJ, Resendes S, et al. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma prescribing, adherence, and control. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:195-203.
188. Deis JN, Spiro DM, Jenkins CA, Buckles TL, Arnold DH. Parental knowledge and use of preventive asthma care measures in two pediatric emergency departments. *J Asthma* 2010; 47:551-556.
189. McHugh GA, Horne M, Chalmers KI, Luker KA. Specialist community nurses: a critical analysis of their role in the management of long-term conditions. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6:2550-2567.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Επιτροπή Σχολιασμού

Αναστασία Αγγέλη
Στέλλα Ανδρόνικου
Μανώλης Γαλανάκης
Αναστασία Γαρούφη
Αντώνης Γούναρης
Γαβριήλ Δημητρίου
Βασιλική Δρόσου
Μαρία Θεοδορίδου
Γιάννης Καβαλιώτης
Ζαχαρούλα Καραμπούτα
Φωτεινή Κατσιβελού
Δημήτρης Καφετζής
Τάσος Κουμπουρλής
Γιώργος Κροκιδάς
Δότα Λιακοπούλου
Ευαγγελία Λυκοπούλου
Αδαμαντία Μαλλιάρου
Ζωή Μπέκα
Βίκη Ξεπαπαδάκη
Γιάννης Παπαδάτος
Κυριακή Παπαδοπούλου-Λεγμπέλου
Βάνα Παπαευαγγέλου
Γιώργος Πλατανιώτης
Μανώλης Ροηλίδης
Αντιγόνη Σιαμοπούλου
Βάνα Σπούλου
Βασιλική Συριοπούλου
Γιώργος Συρογιαννόπουλος
Κώστας Τζουμάκας
Κατερίνα Τριάντου
Βασίλης Τσαγρής
Άγγελος Τσαλκίδης
Μαρίζα Τσολιά
Δέσποινα Φανού
Γεωργία Φίλη

ΘΕΣΗ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΒΡΟΓΧΙΟΛΙΤΙΔΑΣ

Εισηγητική Επιτροπή

Μιχάλης Ανθρακόπουλος
Σωτήρης Φούζας
Μαρία Εμποριάδου
Δέσποινα Μερμίρη
Μπέλλα Πασπαλάκη
Φάνης Τσιλιγιάννης

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία βρογχιολίτιδα αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού κατά τη βρεφική ηλικία. Η επιβάρυνση που προκύπτει από τη νόσο (οικογένεια, κοινωνία, σύστημα υγείας) είναι ιδιαίτερα σημαντική, αφού η οξεία βρογχιολίτιδα αποτελεί τη συχνότερη αιτία ιατρικών επισκέψεων και νοσοκομειακής περίθαλψης για τα βρέφη των δυτικών κοινωνιών κατά τους ψυχρούς μήνες του έτους.

Παρά τις προόδους της κλινικής έρευνας των τελευταίων ετών, η αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας εξακολουθεί να αποτελεί ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα ζητήματα της καθημερινής παιδιατρικής πράξης. Καταρχήν, δεν έχει εξασφαλιστεί απόλυτη ομοφωνία σε ότι αφορά τον ορισμό της νόσου, γεγονός που δυσχεραίνει τη σύγκριση μεταξύ μελετών που διερευνούν την αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η ομοιότητα της κλινικής εικόνας της νόσου με εκείνη του ασθματικού παροξυσμού έχει οδηγήσει συνειρμικά στη χρήση (και κατάχρηση) φαρμακευτικών ουσιών όπως τα βρογχοδιασταλτικά και τα κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, η οξεία βρογχιολίτιδα είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη νόσος και οι εμπλεκόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δε δικαιολογούν τη χρήση αντι-ασθματικών θεραπευτικών σχημάτων. Αυτή η σύγχυση ως προς την αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων έχει τελικά οδηγήσει σε μεγάλες αποκλίσεις στην αντιμετώπιση της νόσου και σε διάσταση μεταξύ της συνιστώμενης και της πρακτικά ακολουθούμενης θεραπευτικής αγωγής.

Στην παρούσα ομοφωνία παρουσιάζονται δεδομένα αλλά και προβληματισμοί σχετικά με τον ορισμό, την αιτιολογία, την παθογένεια, την κλινική εκτίμηση της βαρύτητας, τη θεραπευτική αντιμετώπιση και την παρακολούθηση της νόσου, όπως αυτά προκύπτουν από τη συστηματική ανασκόπηση της σύγχρονης αγγλόφωνης βιβλιογραφίας από το 2003 (έτος δημοσίευσης της προηγούμενης Ελληνικής Ομοφωνίας) μέχρι 30-06-2011 στις βάσεις δεδομένων PubMed. Η αναζήτηση των δημοσιεύσεων έγινε χρησιμοποιώντας τους όρους κλειδιά *acute bronchiolitis H bronchiolitis KAI: adrenaline, antibiotic(s), bacterial infection, beta₂-agonists, bronchodilator(s), chest x-ray, clinical score, consensus, corticosteroids, diagnosis, epidemiology, hospitalization, hypertonic saline, infant(s), intensive care, ipratropium bromide, management, monoclonal antibody, montelukast, oxygen, physiotherapy, prognosis, pulse oximetry, risk factor(s), surfactant, treatment, vaccine, virus(es), wheeze, wheezing*. Βρέθηκαν 1040 δημοσιεύσεις (συστηματικές ανασκοπήσεις, ανασκοπήσεις, ομοφωνίες, πρωτότυπα άρθρα), οι οποίες αξιολογήθηκαν και επιλέχθηκαν 204. Επίσης, ελήφθησαν υπόψη τα αντίστοιχα κεφάλαια των πλέον πρόσφατων εκδόσεων αγγλόφωνων βιβλίων Παιδοπνευμονολογίας καθώς και η συστηματική ανασκόπηση που προηγήθηκε της σύνταξης της προηγούμενης Ελληνικής Ομοφωνίας για την Οξεία Βρογχιολίτιδα.

2. ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο όρος *οξεία βρογχιολίτιδα* χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για να περιγράψει ένα σύνδρομο ιογενούς λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος με συνοδό αναπνευστική δυσχέρεια, που απαντάται κατά τη βρεφική ηλικία.^{1,2} Η ποικιλία της κλινικής εικόνας και της βαρύτητας της νόσου, καθώς και η αλληλοεπικάλυψή της με άλλες κλινικές οντότητες, όπως η πνευμονία και ο ιογενής συριγμός, καθιστούν ιδιαίτερα δυσχερή τη διάγνωση ενός ορισμού. Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές διαφωνίες μεταξύ των ειδικών για το ακριβές περιεχόμενο του όρου «οξεία βρογχιολίτιδα», διαφωνίες που αφορούν κυρίως

στα ακροαστικά ευρήματα, αλλά και στα ηλικιακά όρια και τον αριθμό των επεισοδίων που θα ορίσουν τη νόσο.

Στην παρούσα ομοφωνία, ως *οξεία βρογχιολίτιδα* θεωρείται το κλινικό σύνδρομο ιογενούς λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος που στην τυπική του μορφή χαρακτηρίζεται από:

- Πρόδρομα συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό,
- Σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας και απόφραξης των περιφερικών αεραγωγών,
- Διάχυτους λεπτούς τρίζοντες και/ή συρίττοντες ακροαστικούς ήχους,
- Υποξαιμία,
- Συνοδά ευρήματα, όπως ανησυχία, μειωμένη σίτιση και πυρετό.

Η οξεία βρογχιολίτιδα είναι νόσος της βρεφικής ηλικίας. Γενικά, δηλαδή, αφορά σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών. Η μέγιστη επίπτωση της νόσου είναι μεταξύ 3 και 6 μηνών, ενώ το 95% των εισαγωγών είναι βρέφη μικρότερα του ενός έτους.¹⁻³ Τα μεγαλύτερα βρέφη εκδηλώνουν ηπιότερη νόσο και συνήθως δε χρειάζονται νοσηλεία.^{3,4}

Συνήθως, η οξεία βρογχιολίτιδα οφείλεται στον *αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (respiratory syncytial virus, RSV)*, επομένως η εποχική διακύμανση στην επίπτωση της νόσου είναι αναμενόμενο να αντανakλά εκείνη του ιού.⁵⁻⁷ Τα τελευταία χρόνια ωστόσο, έχουν αναγνωριστεί και άλλοι ιοί που μπορούν να προκαλέσουν οξεία βρογχιολίτιδα με εποχική κατανομή διαφορετική από αυτή του RSV.^{8,9} Επομένως, η *εποχικότητα*, παρότι χρήσιμο, δεν πρέπει να θεωρείται ως καθοριστικό στοιχείο για τη διάγνωση της νόσου.

Η πλειονότητα των ειδικών συμφωνεί πως ο όρος οξεία βρογχιολίτιδα θα πρέπει να χρησιμοποιείται για το *πρώτο επεισόδιο* του κλινικού συνδρόμου με τα χαρακτηριστικά που προαναφέρθηκαν.¹⁰⁻²⁰ Ωστόσο, η πιθανότητα περισσότερων του ενός επεισοδίων είναι υπαρκτή – πάντοτε σε συνάρτηση με την ηλικία του βρέφους– την εποχή εκδήλωσης του πρώτου επεισοδίου και τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του αιτιολογικού παράγοντα.^{8,9,21} Σε κάθε περίπτωση, η επανάληψη επεισοδίου οξείας ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού που συνοδεύεται από αναπνευστική δυσχέρεια και παθολογικά ακροαστικά ευρήματα (ιδιαίτερα συρίττοντες), ειδικά όταν συμβαίνει (ή επιμένει) σε ηλικία μεγαλύτερη του ενός έτους, δεν πρέπει να θεωρείται κατ' αρχήν ως οξεία βρογχιολίτιδα.^{2,6,10-20}

Όπως προαναφέρθηκε, δεν έχει μέχρι στιγμής εξασφαλιστεί απόλυτη ομοφωνία σε ότι αφορά τον ορισμό της νόσου. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, σε κάποιες Ευρωπαϊκές χώρες και στην Αυστραλία, ο όρος οξεία βρογχιολίτιδα χρησιμοποιείται για το πρώτο επεισόδιο του χαρακτηριστικού κλινικού συνδρόμου με στηθακουστικό εύρημα τρίζοντων σε βρέφη ηλικίας μικρότερης των 12 μηνών (18 μηνών για την Αυστραλία).^{10,11,15-18,20} Ωστόσο, στη Β. Αμερική (ΗΠΑ, Καναδά) ο όρος χρησιμοποιείται για το πρώτο επεισόδιο εκπνευστικού συριγμού μετά από ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού μέχρι και την ηλικία των 24 μηνών. Η κλινική εικόνα συμπληρώνεται και εδώ από τα ευρήματα που προαναφέρθηκαν, αν και δίδεται έμφαση στην ύπαρξη συριγμού έναντι των τρίζοντων.^{12-14,19} Με βάση τα παραπάνω, κάποια βρέφη που στο Ηνωμένο Βασίλειο θα διαγιγνώσκονταν με οξεία βρογχιολίτιδα, στη Β. Αμερική θεωρείται ότι πάσχουν από πνευμονία. Αντίθετα, μεγαλύτερα σε ηλικία βρέφη που στη Β. Αμερική θα διαγιγνώσκονταν ως οξεία βρογχιολίτιδα, στο Ηνωμένο Βασίλειο θεωρείται ότι πάσχουν από ιογενή συριγμό. Πρέπει να σημειωθεί πως η διάκριση μεταξύ οξείας βρογχιολίτιδας, ιογενούς πνευμονίας και ιογενούς συριγμού δεν είναι πάντοτε σαφής κατά τη βρεφική ηλικία, αφού και τα τρία αυτά σύνδρομα οφείλονται σε (ή πυροδοτούνται από) ιογενείς λοιμώξεις, ενώ η κλινική και η ακτινογραφική τους εικόνα δεν είναι ειδική.^{6,22}

Κύρια σημεία

- Δεν υπάρχει διεθνής ομοφωνία για τον ορισμό της νόσου.
- Η οξεία βρογχολίτιδα των βρεφών είναι κλινικό σύνδρομο ιογενούς λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού που στην τυπική του μορφή χαρακτηρίζεται από:
 - Πρόδρομα συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό,
 - Αναπνευστική δυσχέρεια,
 - Διάχυτους λεπτούς τρίζοντες και/ή συρίττοντες ακροαστικούς ήχους,
 - Υποξαιμία,
 - Συνοδά ευρήματα, όπως ανησυχία, μειωμένη σίτιση και πυρετό
- Η ηλικία του βρέφους, ο αριθμός των επεισοδίων και η εποχικότητα δεν αποτελούν απόλυτα κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου.
- Στην παρούσα ομοφωνία ο όρος χρησιμοποιείται για να περιγράψει το πρώτο επεισόδιο του χαρακτηριστικού κλινικού συνδρόμου σε βρέφη μικρότερα των 12 μηνών.

3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η οξεία βρογχολίτιδα είναι νόσος ιογενούς αιτιολογίας, με τον RSV να αποτελεί τον συχνότερο αιτιολογικό παράγοντα.^{1,6,14}

3.1. RSV

Ο RSV είναι RNA ιός του γένους των πνευμονοϊών της οικογένειας των παραμυξοϊών. Από τις επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες μόνο οι F (fusion, σύντηξης) και G (attachment, προσκόλλησης) επάγουν αδρανοποιητικά αντισώματα. Ο ιός ταξινομείται σε δύο υποομάδες (Α και Β) με βάση τις διαφορές στη δομή της γλυκοπρωτεΐνης G που παρουσιάζει τη μεγαλύτερη μεταβλητότητα.^{1,5,23}

Ο RSV προκαλεί κάθε χρόνο επιδημίες με παρόμοια χαρακτηριστικά σε ολόκληρο τον κόσμο. Στα εύκρατα κλίματα, τα επιδημικά κύματα ξεκινούν στις αρχές του χειμώνα και διαρκούν μέχρι το τέλος της άνοιξης. Για το Βόρειο Ημισφαίριο, η περίοδος αυτή οριοθετείται μεταξύ Οκτωβρίου και Ιουνίου με κορύφωση μεταξύ Ιανουαρίου και Μαρτίου. Στα τροπικά κλίματα οι επιδημίες εκδηλώνονται κατά την περίοδο των βροχών.^{6,23-25}

Ο χρόνος επώασης της λοίμωξης είναι 3-8 ημέρες. Η μετάδοση γίνεται συνήθως 1-2 ημέρες πριν και 5-14 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις το διάστημα αυτό μπορεί να φτάσει τις 3 εβδομάδες. Τα ανοσοκατεσταλμένα βρέφη μπορεί να μεταδίδουν τον ιό επί 6 ή και περισσότερες εβδομάδες.^{5,6,23,25,26} Η μετάδοση γίνεται αερογενώς με μεγάλα σταγονίδια (επομένως σε μικρές σχετικά αποστάσεις), με άμεση επαφή ή μέσω μολυσμένων αντικειμένων. Η μετάδοση μέσω αερολυμάτων είναι δευτερεύουσας σημασίας. Ο ιός επιζεί λίγες ώρες στις σκληρές επιφάνειες –διάστημα που μπορεί να ξεπεράσει τις 24 ώρες σε κατάλληλες συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας– και περισσότερο από 1 ώρα στα χέρια.^{23,27} Η είσοδός του στο αναπνευστικό σύστημα γίνεται

από τους επιπεφυκότες και το ρινικό βλεννογόνο. Κατά τη διάρκεια του επιδημικού κύματος ο RSV μεταδίδεται από τα προσβεβλημένα παιδιά στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας και στην κοινότητα, ενώ δεν αποκλείεται και η μετάδοση από ενήλικους που πάσχουν από ήπια προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού Σε νοσηλευόμενα παιδιά ο ιός μεταδίδεται κυρίως με τα χέρια του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού και των συνοδών τους.²³⁻²⁸

Ο RSV προσβάλλει όλες τις ηλικίες, αλλά τα βρέφη –πιθανώς και οι ηλικιωμένοι– εκδηλώνουν βαρύτερη νόσο.^{6,29,30} Η επίπτωση της πρωτολοίμωξης ανά επιδημικό κύμα στα βρέφη υπολογίζεται σε περισσότερο από 60%. Η επίπτωση της επαναλοίμωξης είναι 10-20% ανά έτος και συνήθως συμβαίνει το χειμώνα που ακολουθεί (αν και μπορεί να συμβεί κατά το ίδιο επιδημικό κύμα, λίγες εβδομάδες μετά την πρωτολοίμωξη).³¹⁻³³ Το σύνολο των παιδιών θα έχει νοσήσει από RSV λοίμωξη μέχρι τα 4-5 έτη ζωής, με το 50% περίπου να έχει προσβληθεί τουλάχιστον δύο φορές.^{6,32,33} Τα προσβεβλημένα βρέφη θα εκδηλώσουν στην πλειονότητά τους ήπια μορφή λοίμωξης, με συμπτωματολογία κυρίως από το ανώτερο αναπνευστικό.^{6,23} Ωστόσο, συμμετοχή του κατώτερου αναπνευστικού συνυπάρχει στο 1/3 των περιπτώσεων, ενώ το 10% των προσβεβλημένων βρεφών θα εκδηλώσουν τυπική βρογχιολίτιδα.^{6,23} Η βαρύτητα της νόσου από RSV είναι μεγαλύτερη κατά την πρωτολοίμωξη, οπότε και το 0,5-3% επί του συνόλου των βρεφών κάτω του ενός έτους θα εισαχθούν τελικά στο Νοσοκομείο.^{6,23,34} Ο ιός ευθύνεται για το 50-75% των περιπτώσεων βρογχιολίτιδας σε ετήσια βάση, με το ποσοστό αυτό να είναι πολύ υψηλότερο κατά τους μήνες κορύφωσης του ετήσιου επιδημικού κύματος.^{6,23,35} Στα 2/3 των περιπτώσεων βρογχιολίτιδας που απομονώνεται ο RSV, αυτός αποτελεί τον μοναδικό λοιμογόνο παράγοντα, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις συνυπάρχει με άλλους ιούς.^{6,9,23,36} Ο ιός ευθύνεται επίσης για το 15-25% των πνευμονιών και το 5-10% των περιπτώσεων λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας στη βρεφική και προσχολική ηλικία.²

Η επιβάρυνση από τη νόσο είναι ιδιαίτερα σημαντική. Υπολογίζεται ότι σε ολόκληρο τον κόσμο 34 εκατομμύρια παιδιά μικρότερα των 5 ετών εμφανίζουν ετησίως λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού οφειλόμενη σε RSV, με τη συχνότητα της νόσου να είναι διπλάσια στις αναπτυσσόμενες χώρες.^{2,6,7,37} Από αυτά, το 10% θα εμφανίσει σοβαρή νόσο και τα 2-5/1000 των προσβεβλημένων βρεφών θα παρουσιάσουν σοβαρές επιπλοκές και κάποια από αυτά θα καταλήξουν. Το 99% των θανάτων από οξεία βρογχιολίτιδα παγκοσμίως συμβαίνει στις αναπτυσσόμενες χώρες.^{2,6,7,37} Στις ΗΠΑ οι λοιμώξεις του αναπνευστικού από RSV είναι υπεύθυνες για το 20% των εισαγωγών, το 18% των επισκέψεων στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) και το 15% των επισκέψεων σε εξωτερικούς ιατρούς κατά την περίοδο του ετήσιου επιδημικού κύματος.³⁸ Ετησίως, ο ιός ευθύνεται για τις 21 από τις 1000 επισκέψεις στο ΤΕΠ και για την απώλεια 716.000 ημερών εργασίας,³⁹ ενώ για την τετραετία 1997-2000 η συνολική οικονομική επιβάρυνση εξαιτίας του RSV ξεπέρασε τα 2,6 δισεκατομμύρια δολάρια.³¹ Στην Ευρώπη οι λοιμώξεις από RSV ευθύνονται για το 40-45% των ετήσιων εισαγωγών λόγω αναπνευστικών λοιμώξεων.^{40,41} Στην Ελλάδα η βρογχιολίτιδα από RSV αντιπροσωπεύει το 12% του συνόλου των εισαγωγών κατά τις περιόδους των επιδημικών κυμάτων³⁴ και ευθύνεται για το 38% των ημερών νοσηλείας από λοιμώξεις του αναπνευστικού, ετησίως.⁴²

3.2. Άλλοι ιοί

Οι εξελίξεις της τελευταίας δεκαετίας στον τομέα της μοριακής ανίχνευσης των ιών έχουν επιτρέψει τον εντοπισμό μιας σειράς άλλων παραγόντων που επίσης εμπλέκονται

στην παθογένεια της οξείας βρογχιολίτιδας.⁴³ Ο ρινοϊός (*rhinovirus*, RV) προκαλεί λοιμώξεις που αφορούν κυρίως στο ανώτερο αναπνευστικό (ρινοφαρυγγίτιδα, κοινό κρυολόγημα) και εκδηλώνονται τους κρύους μήνες του χρόνου. Ωστόσο, η συμμετοχή των ρινοϊών στην οξεία βρογχιολίτιδα φαίνεται ότι είναι σημαντική αφού ανιχνεύονται στο 7-30% των περιπτώσεων. Στα 2/3 αυτών των περιστατικών ο ιός συνυπάρχει με άλλους ιούς, ενώ η συνδυασμένη με τον RSV λοίμωξη μάλλον αυξάνει τον κίνδυνο βαρύτερης νόσου και εντατικής νοσηλείας.^{42,44-50} Η ακριβής σχέση μεταξύ βρογχιολίτιδας από RV και άσθματος παραμένει αδιευκρίνιστη.⁶

Ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός (*human metapneumovirus*, hMPV) φαίνεται ότι επίσης αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα, αφού απομονώνεται από βρέφη με βρογχιολίτιδα σε ποσοστό που κυμαίνεται από 5% έως 20%. Τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου που οφείλεται σε αυτόν τον ιό είναι παρόμοια με εκείνα της βρογχιολίτιδας από RSV. Στο 50% των περιπτώσεων ο hMPV συνυπάρχει με άλλους ιούς, ενώ τα βρέφη με συνδυασμένη RSV-hMPV λοίμωξη φαίνεται πως εκδηλώνουν βαρύτερη νόσο με αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής στη ΜΕΘ.^{36,43,45-47,50} Ο ανθρώπινος ιός boca (*human bocavirus*, hBoV), ο οποίος έχει αναγνωρισθεί πρόσφατα, εμπλέκεται στην παθογένεια της οξείας βρογχιολίτιδας σε ποσοστό που σε ορισμένες μελέτες αγγίζει το 19%, ενώ στην πλειονότητα των περιπτώσεων (>90%) ο ιός συνυπάρχει με άλλους λοιμώδεις παράγοντες. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου από hBoV και RSV είναι παρόμοια, όμως η εποχικότητα των hBoV λοιμώξεων διαφέρει καθώς παρουσιάζει κορύφωση των επιδημικών κυμάτων κατά τους ανοιξιάτικους μήνες.^{36,44}

Οι ιοί της παραγρίπης (*parainfluenza virus*, PIV), είναι παρόντες κατά τους περισσότερους μήνες του έτους (PIV-3) ή προκαλούν επιδημίες το φθινόπωρο (PIV-1, PIV-2). Ο συχνότερα εμπλεκόμενος στη βρογχιολίτιδα είναι ο PIV-3, ενώ οι PIV-1 και PIV-2 απομονώνονται σπανιότερα και δεν προκαλούν σοβαρή νόσο. Συνολικά, είναι υπεύθυνοι για το 3-5% των περιπτώσεων βρογχιολίτιδας.^{3,8,43} Οι αδενοϊοί προσβάλλουν το κατώτερο αναπνευστικό κατά

Κύρια σημεία

- Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) είναι το συχνότερο αίτιο οξείας βρογχιολίτιδας.
 - Ο ιός προκαλεί ετήσιες επιδημίες κατά τους ψυχρούς μήνες
 - Η μετάδοση γίνεται κυρίως με τα χέρια και με μολυσμένα αντικείμενα και συνεχίζεται για 2-3 εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων
 - Προσβάλλονται όλες οι ηλικίες αλλά τα βρέφη εκδηλώνουν βαρύτερη νόσο
 - Το σύνολο των παιδιών θα έχει νοσήσει έως την ηλικία των 4-5 ετών, με το 50% να έχει νοσήσει τουλάχιστον 2 φορές
 - Η βαρύτητα της νόσου είναι μεγαλύτερη κατά την πρωτολοίμωξη
- Ένα –όχι ασήμαντο– ποσοστό περιστατικών οξείας βρογχιολίτιδας οφείλεται σε άλλους ιούς όπως ο ρινοϊός, ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός, ο ανθρώπινος ιός boca, οι ιοί της παραγρίπης και οι ιοί της γρίπης Α και Β.
- Βρέφη με συνδυασμένη λοίμωξη (RSV + άλλος ιός) φαίνεται ότι εκδηλώνουν βαρύτερη νόσο.

τους περισσότερους μήνες του έτους και απομονώνονται στο 1-3% των περιστατικών.^{2,9,36} Οι ιοί της γρίπης Α και Β προκαλούν μείζονες επιδημίες ανά 10-40 έτη και ελάσσονες ανά 2-3 έτη, εμφανίζονται συνήθως κατά τους ψυχρούς μήνες και μπορεί να εμπλέκονται στη βρογχιολίτιδα σε ποσοστό 1-6%, το οποίο είναι υψηλότερο σε περίπτωση επιδημικού κύματος.^{35,57} Άλλοι, λιγότερο συχνοί, ιοί είναι οι κοροναϊοί και οι εντεροϊοί.^{1,9}

4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

4.1. Παθολογική ανατομική – Μηχανική πνεύμονα – Ανταλλαγή αερίων

Η οξεία βρογχιολίτιδα χαρακτηρίζεται παθολογοανατομικά από διάσπαρτη και ανομοιογενή μερική ή ολική απόφραξη των βρογχολίων που οφείλεται σε οίδημα του τοιχώματος των αεραγωγών καθώς και σε συσσώρευση βλέννης, κυτταρικών συγκριμάτων και ινικής στον αυλό τους. Οι κυψελίδες είναι συνήθως φυσιολογικές, με εξαίρεση εκείνες που επικοινωνούν άμεσα με τα φλεγμαίνοντα βρογχόλια.^{58,59} Στις περιπτώσεις διάμεσης πνευμονίας η φλεγμονή είναι πιο εκτεταμένη και η υποεπιθηλιακή κυτταροβρίθεια ανευρίσκεται σε απομακρυσμένους μεταξύ τους αεραγωγούς και κυψελιδικά τοιχώματα. Σπανιότερα, ο RSV μπορεί να προκαλέσει σοβαρή πνευμονία με εκτεταμένη νέκρωση του αναπνευστικού επιθηλίου και σχηματισμό υαλοειδών μεμβρανών, όπως συμβαίνει και σε προσβολή από αδενοϊό. Σημειώνεται ότι η αποδρομή των συμπτωμάτων της τυπικής οξείας βρογχιολίτιδας αρχίζει 3-4 ημέρες μετά την αναγέννηση του επιθηλίου των βρογχολίων, αλλά η αποκατάσταση των κροσσών καθυστερεί περίπου δύο εβδομάδες. Φαίνεται ότι η οξεία βρογχιολίτιδα είναι αμιγώς ιογενής νόσος και ότι ο ρόλος της βακτηριακής λοίμωξης είναι επουσιώδης ακόμη και σε περιπτώσεις ατελεκτασίας ή διάμεσης πνευμονίας.^{1-3,5,6}

Η μερική απόφραξη των βρογχολίων, λόγω της δυναμικής διάταξης του αυλού τους κατά την εισπνοή και της στένωσής του κατά την εκπνοή, διαταράσσει τη μηχανική της αναπνοής και την ανταλλαγή των αερίων. Η υπολειπόμενη λειτουργική χωρητικότητα (Functional Residual Capacity, FRC) αυξάνεται και το βρέφος αναπνέει σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους (δηλαδή στο λιγότερο διατάσιμο τμήμα της καμπύλης πίεσης-όγκου). Παράλληλα αυξάνεται η αντίσταση των αεραγωγών, ιδίως κατά την εκπνοή. Συνέπεια των μεταβολών αυτών είναι η ελάττωση της δυναμικής διατασιμότητας (dynamic compliance) και επομένως η αύξηση του έργου της αναπνοής.

Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις των βρογχολίων οδηγούν επίσης σε ατελεκτασία μικρότερων ή μεγαλύτερων περιοχών του πνευμονικού παρεγχύματος και σε υπερδιάταση άλλων.³ Επομένως, διαταράσσεται η σχέση αερισμού-αιμάτωσης με προέχουσα συνέπεια την αρτηριακή υποξαιμία (χαμηλή PaO_2), η οποία ωστόσο ανταποκρίνεται στη μέτρια αύξηση της μερικής πίεσης του εισπνεόμενου οξυγόνου ($\text{FiO}_2 < 40\%$). Η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (PaCO_2) ποικίλλει. Σε ήπια-μέτρια νόσο είναι συνήθως χαμηλή (ήπια αναπνευστική αλκάλωση) λόγω της ταχύπνοιας. Ωστόσο, στα μικρότερα ιδίως βρέφη, μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της PaCO_2 , η οποία αποδίδεται σε σοβαρή διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης και σε υποαερισμό λόγω κόπωσης των αναπνευστικών μυών στην προσπάθεια να ανταποκριθούν στο αυξημένο έργο της αναπνοής. Σε περίπτωση οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας τα αέρια αίματος δείχνουν αναπνευστική οξέωση, ενώ σε νοσηλευόμενα βρέφη με σοβαρότερη νόσο δεν είναι ασυνήθιστη η εγκατάσταση μεταβολικής οξέωσης που αποδίδεται στην ελάττωση των προσλαμβανόμενων υγρών και θερμίδων.

Σπανιότερα, η σοβαρή νόσος από RSV μπορεί να εκδηλωθεί με παθοφυσιολογία περιοριστικού τύπου. Συνήθως πρόκειται για μικρότερα βρέφη με προδιαθεσικούς παράγοντες για βαρύτερη προσβολή (π.χ. βρογχοπνευμονική δυσπλασία, συγγενή καρδιοπάθεια) που πληρούν τα κριτήρια του συνδρόμου της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και απαιτούν παρατεταμένη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Σε σοβαρή νόσο μπορεί ακόμη να εκδηλωθεί πνευμονική υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια.^{1-3,6} Τέλος, η άπνοια, ανάλογα με τη διάρκεια του επεισοδίου, μπορεί να οδηγήσει σε υποαερισμό με επακόλουθη αναπνευστική οξέωση, υποξαιμία και, τελικά, μεταβολική οξέωση.

Ο ακριβής μηχανισμός της άπνοιας από RSV βρογχιολίτιδα, που εκδηλώνεται κυρίως στα πολύ μικρά βρέφη και στα πρόωρα, δεν είναι γνωστός. Πειράματα σε ποντίκια έχουν συσχετίσει την άπνοια με διέγερση αισθητικών νευρικών οδών που αφορούν στη δράση νευροδιαβιβαστών, όπως του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στους κεντρικούς GABA-A υποδοχείς και της ουσίας P (substance P) στους NK-1 υποδοχείς (neurokinin type 1 receptors).⁶⁰ Από την άλλη μεριά, η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability, HRV) έδειξε ότι για τα σοβαρότερα επεισόδια άπνοιας μπορεί να ευθύνεται η διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος λόγω της λοίμωξης από τον RSV.⁶¹

4.2. Ανοσιακή απάντηση

Η παθογένεια της οξείας βρογχιολίτιδας δεν έχει προς το παρόν διευκρινισθεί, ενώ στην πλειονότητά τους οι μελέτες για την ανοσιακή απάντηση αφορούν στη λοίμωξη από RSV. Οι μηχανισμοί που είχαν προταθεί παλαιότερα για την παθογένεια της νόσου, όπως ότι αυτή: α) είναι νόσος συμπλόκων αντισώματος-ιού, β) οφείλεται στην παραγωγή ειδικής IgE, γ) είναι αποτέλεσμα υπερβολικής κυτταροτοξικής δράσης των Τ-λεμφοκυττάρων, δ) οφείλεται σε επικράτηση της ανοσιακής απάντησης τύπου Th2, και ε) οφείλεται σε διαταραχή των προσβεβλημένων από τον ιό μακροφάγων, βασίσθηκαν κυρίως σε πειραματικά μοντέλα με ποντίκια και δε φαίνεται να ερμηνεύουν πειστικά την κλινική προβολή της.^{1,2,5,6}

Παρά τις ενδείξεις για κυτταροτοξική δράση του RSV, η παθογένεια της νόσου φαίνεται ότι καθορίζεται κυρίως από την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή, η οποία, παραδόξως, είναι εντονότερη κατά την πρώτη επαφή με τον ιό καθώς και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Είναι πιθανό ότι η μη ειδική ανοσία (innate immunity) παίζει σημαντικό ρόλο μέσω των ντεφενσινών (defensins) α και β, των πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα και των υποδοχέων τους, όπως TLR-2 και TLR-4 στα επιθηλιακά κύτταρα και στα μακροφάγα καθώς και της απελευθέρωσης χυμοκινών και κυτταροκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα. Από την άλλη πλευρά, η αποτελεσματική λειτουργία της κυτταρικής ανοσίας αποτελεί προϋπόθεση για την αντιμετώπιση της λοίμωξης και την κάθαρση του ιού.^{6,62-65} Ο συσχετισμός του κινδύνου προσβολής του κατώτερου αναπνευστικού από RSV με ορισμένους πολυμορφισμούς γονιδίων (single nucleotide polymorphisms, SNPs) που ελέγχουν διάφορες κυτταροκίνες και TLRs αποτελεί πεδίο γόνιμης έρευνας.⁶³ Παρότι έχει γίνει εκτενής χρήση πειραματικών μοντέλων ζώων για την κατανόηση της παθογένειας της φλεγμονής των βρεφών, η άντληση συμπερασμάτων από τέτοια μοντέλα μάλλον πρέπει να αντιμετωπίζεται με σκεπτικισμό. Ίσως, η αναπνευστική νόσος νεαρών προβάτων και βοοειδών από το βόειο RSV αποτελεί, παρά το υψηλό κόστος, προσφορότερο μοντέλο για τη μελέτη της νόσου στον άνθρωπο.^{2,6,64,65}

Η ουδετεροφιλία φαίνεται ότι αποτελεί πρωτεύον χαρακτηριστικό της οξείας φλεγμονής των βρογχιολίων μετά από προσβολή από RSV αλλά και από άλλους ιούς.^{1,2,5,6} Η κορύφωση των συμπτωμάτων της νόσου συμπίπτει με εκείνη του αριθμού των ουδετεροφίλων (76% του κυτταρικού τύπου) στα βρογχιόλια,⁶⁶ ενώ ο πολλαπλασιασμός του ιού έχει ήδη σταματήσει και το ιικό φορτίο έχει ελαττωθεί δραματικά.^{6,62-65} Η παραγωγή από τα ουδετερόφιλα διαφόρων φλεγμονωδών διαβιβαστών, όπως ελαστάσης, μυελοϋπεροξειδάσης και μεταλλοπρωτεϊνών επάγει την έκκριση βλέννης και συμβάλλει στο οίδημα του τοιχώματος των βρογχιολίων, με συνέπεια συμπτώματα όπως ο βήχας και ο παρμός που προάγουν την αποτελεσματική μετάδοση του ιού.^{6,62-65} Σημειώνεται ότι, παρά το γεγονός πως η ουδετεροφιλική φλεγμονή στρέφεται κυρίως εναντίον του ξενιστή, αυτή πιθανώς υπηρετεί και την κάθαρση του ιού.^{1,5} Η ουδετεροφιλία φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα χημειοταξίας λόγω επαγωγής της ιντερλευκίνης 8 (IL-8) από τη μόλυνση του αναπνευστικού επιθηλίου και ότι ενισχύεται από την ελάττωση της απόπτωσης (δηλαδή παράταση της επιβίωσης) των ουδετερόφιλων σε συνθήκες λοίμωξης από RSV.^{67,68} Επιπλέον, *in vitro* πειράματα σε βρογχικό επιθήλιο ανθρώπου συνηγορούν υπέρ του ρόλου διαφόρων νευροτροφινών στην ελάττωση της απόπτωσης των μολυσμένων με RSV επιθηλιακών κυττάρων. Έχειδειχθεί ότι η διεργασία αυτή ενίσχυσης της φλεγμονής ευοδώνεται μέσω της αύξησης του NGF (nerve growth factor) και του υποδοχέα της trkA (tropomyosin-related kinase A) με παράλληλη αναστολή του υποδοχέα p75^{NTR}.^{6,7,69} Ερευνητικό ενδιαφέρον υπάρχει και για τον ρόλο των ηωσινοφίλων στην παθογένεια της οξείας βρογχιολίτιδας, όμως η σημασία των κυττάρων αυτών είναι μάλλον δευτερεύουσα και προς το παρόν ασαφής.⁷⁰ Επίσης, συνεχίζει να διερευνάται ο πιθανός ρόλος των λευκοτριενίων στην παθογένεια της νόσου.⁷¹

Σε ό,τι αφορά την ειδική ανοσία (adaptive immunity), η αντισωματική απάντηση στον RSV δε φαίνεται να παρέχει ικανοποιητική προστασία από επαναλοίμωξη με τον ίδιο ιό, με αποτέλεσμα επανειλημμένες λοιμώξεις σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Πάντως, ο υψηλός τίτλος αδρανοποιητικών αντισωμάτων φαίνεται ότι παρέχει κάποια προστασία, όπως προκύπτει από τη μικρότερη πιθανότητα νόσου κατά τους πρώτους 1-2 μήνες της ζωής (όταν υπάρχει ακόμη υψηλός τίτλος μητρικών αντισωμάτων), την πιθανή προστατευτική δράση του θηλασμού και, κυρίως, την αποτελεσματική προστασία που προσφέρει η υπεράνοση γ-σφαιρίνη και το μονοκλωνικό αντίσωμα palivizumab έναντι του RSV.^{1-3,5,6}

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν πρόσφατες έρευνες της αλληλεπίδρασης των δενδριτικών (αντιγονοπαρουσιαστικών) κυττάρων με τον RSV και άλλους ιούς. Είναι γνωστό ότι ο ρόλος των δενδριτικών κυττάρων είναι καθοριστικός στην ενορχήστρωση της ανοσιακής απάντησης στη λοίμωξη. Πειράματα σε μοντέλο ανθρώπινης καλλιέργειας δενδριτικών κυττάρων και Τ-λεμφοκυττάρων έδειξαν ότι τα δενδριτικά κύτταρα μολύνονται από τον RSV χωρίς να εκδηλώνουν ιδιαίτερες μεταβολές στη λειτουργία τους, ενισχύοντας έτσι την υπόθεση ότι ο ιός επάγει κυτταρική μάλλον παρά χυμική ανοσιακή απάντηση.⁷² Επίσης, έχει βρεθεί ότι ο RSV παραμένει ανενεργός για μεγάλα χρονικά διαστήματα στα δενδριτικά κύτταρα και ότι μπορεί να ενεργοποιηθεί από την ελάττωση του ενδογενούς μονοξειδίου του αζώτου (NO).⁷³ Οι παρατηρήσεις ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις εξωγενούς NO καταστέλλουν την παραγωγή του ενδογενούς και ότι κατά τους ψυχρούς μήνες του έτους υπάρχει αύξηση του ατμοσφαιρικού NO (ιδίως στο αστικό περιβάλλον όπου και η μεγαλύτερη επιβάρυνση από τον ιό), εφόσον επιβεβαιωθούν, μπορεί να φωτίσουν το μηχανισμό των ετήσιων επιδημικών κυμάτων του RSV. Πράγματι, το ετήσιο επιδημικό κύμα του ιού κατά τους χειμερινούς μήνες παραπέμπει σε ίωση που προκαλεί φτωχή ανοσία αγέλης και προϋποθέτει δεξαμενή

κλινικά λανθάνοντος ιού που ενεργοποιείται από κάποιον –άγνωστο μέχρι σήμερα– παράγοντα.^{6,73} Επίσης, πρόσφατη μελέτη σε πειραματόζωα, αναδεικνύει την ικανότητα του RSV (και ίσως άλλων αναπνευστικών ιών) να αναστέλλει τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του πνεύμονα (αναστολή της υπεροξειδικής δισμουτάσης – SOD, της καταλάσης, της γλουταθειονικής υπεροξειδάσης – GPx και της γλουταθειονικής S-τρανσφεράσης – GST) κατά την οξεία λοίμωξη.⁷⁴

Κύρια σημεία

- Η οξεία βρογχιολίτιδα χαρακτηρίζεται από διάσπαρτη και ανομοιογενή απόφραξη των βρογχολίων που οφείλεται σε οίδημα του τοιχώματός τους και σε συσώρευση βλέννης, κυτταρικών συγκριμάτων και ινικής στον αυλό τους.
- Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις των βρογχολίων οδηγούν σε:
 - Ατελεκτασία περιοχών του πνευμονικού παρεγχύματος και υπερδιάταση άλλων, με αποτέλεσμα διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης και υποξαιμία
 - Διαταραχή της μηχανικής του πνεύμονα (αύξηση υπολειπόμενης λειτουργικής χωρητικότητας και αντιστάσεων αεραγωγών, ελάττωση δυναμικής διατασιμότητας) με αποτέλεσμα αύξηση του έργου της αναπνοής
- Η παθογένεια της νόσου φαίνεται ότι καθορίζεται κυρίως από την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή.
- Η αντισωματική απάντηση στον RSV δεν παρέχει ικανοποιητική προστασία από επαναλοίμωξη με αποτέλεσμα επανειλημμένες λοιμώξεις σε όλη τη διάρκεια της ζωής.

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

5.1. Κλινικές εκδηλώσεις

Η διάγνωση της οξείας βρογχιολίτιδας βασίζεται αποκλειστικά στην κλινική της εικόνα, η οποία περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων, ποικίλης βαρύτητας. Στην τυπική της μορφή η νόσος χαρακτηρίζεται από τα εξής συμπτώματα και σημεία:^{1,3,5,6,10-20}

Πρόδρομα συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό: ρινική συμφόρηση, καταρροή, βήχας. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων ποικίλει από ήπια ρινική καταρροή έως έντονη ρινική συμφόρηση με συνοδό ανησυχία και ελάττωση της σίτισης. Ο βήχας είναι συνήθως ξηρός, αλλά στην πορεία μπορεί να γίνει υγρός. Το πρόδρομο αυτό στάδιο, που είναι σημαντικό για τη διάγνωση της βρογχιολίτιδας, διαρκεί συνήθως 1-3 ημέρες και στη συνέχεια η κλινική εικόνα επιδεινώνεται.

Σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας: ταχύπνοια, χρήση επικουρικών μυών. Τα βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα παρουσιάζουν αυξημένη αναπνευστική συχνότητα, συχνά >60-70 αναπνοές το λεπτό. Επιστρατεύονται οι επικουρικοί μύες και εμφανίζονται εισολκές υποχονδρίων, μεσοπλευρίων διαστημάτων και σφαγής, ενώ στις βαρύτερες περιπτώσεις συνυπάρχει αναπέταση ρινικών πτερυγίων.

Σημεία απόφραξης των περιφερικών αεραγωγών: παράταση εκπνοής, υπερδιάταση θώρακα. Η οξεία βρογχιολίτιδα συνοδεύεται από παράταση εκπνοής και ενίοτε γογγυσμό.

Ο θώρακας είναι υπερδιατεταμένος, ενώ λόγω κατάσπασης του διαφράγματος μπορεί να ψηλαφάται το ήπαρ, ίσως και ο σπλήνας.

Ακροαστικά ευρήματα: διάχυτοι λεπτοί τρίζοντες και/ή συρίττοντες. Οι διάχυτοι, λεπτοί, εισπνευστικοί τρίζοντες είναι το χαρακτηριστικότερο κλινικό σημείο της οξείας βρογχιολίτιδας. Συχνά συνυπάρχουν εκπνευστικοί (ή και εισπνευστικοί) συρίττοντες. Σε βαρύτερες μορφές της νόσου με μειωμένη είσοδο αέρα μπορεί να υπάρχει σημαντική ελάττωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος ή σιγή.

Συνοδά ευρήματα: ανησυχία, μειωμένη σίτιση και πυρετός. Τα βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα εμφανίζουν ανησυχία ήδη από το πρόδρομο στάδιο της νόσου εξαιτίας της ρινικής απόφραξης και του βήχα. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις, η ανησυχία μπορεί να αποτελεί κλινική έκφραση της υποξαιμίας. Η ρινική συμφόρηση, η αναπνευστική δυσχέρεια και η ανησυχία συνοδεύονται από μείωση της σίτισης που αφορά τόσο στις στερεές τροφές, όσο και στα υγρά. Πυρετός μπορεί να υπάρχει (ή να υπήρξε) στα αρχικά στάδια της νόσου και δεν αποτελεί κριτήριο διάγνωσης. Συνήθως δεν ξεπερνά τους 39°C, ενώ σπάνια είναι υψηλότερος από 40°C. Σε κάθε περίπτωση, βρέφη με εικόνα οξείας βρογχιολίτιδας και θερμοκρασία μασχάλης >39°C, χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση.

Η άπνοια μπορεί να είναι το πρώτο και ίσως το μοναδικό σύμπτωμα ή να συνοδεύει την τυπική κλινική εικόνα της νόσου. Οι άπνοιες αποτελούν γενικά συχνή εκδήλωση της λοίμωξης από RSV στα βρέφη ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών, ενώ απαντώνται συχνά και στα πρόωρα νεογνά, στα βρέφη με χρόνια πνευμονοπάθεια και σε εκείνα με πολύ χαμηλό κορεσμό της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (SaO₂) κατά την εισαγωγή στο Νοσοκομείο. Πολλές φορές τα επεισόδια είναι σοβαρά και επαναλαμβανόμενα, ενώ έχουν ενοχοποιηθεί και για ορισμένες περιπτώσεις αιφνιδίου θανάτου, οπότε η ύπαρξη άπνοιας επιβάλλει την εισαγωγή του βρέφους στο Νοσοκομείο.

Στα νεογνά, ιδίως σε εκείνα κάτω των τριών εβδομάδων, η νόσος δεν είναι συχνή και η κλινική της εικόνα είναι άτυπη: σπάνια υπάρχει συμμετοχή από το ανώτερο και ακόμη σπανιότερα από το κατώτερο αναπνευστικό, ενώ υπερέχουν μη ειδικά συμπτώματα, όπως ελαττωμένη λήψη τροφής, λήθαργος ή ευερεθιστότητα. Αν και τα βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα είναι απίθανο να εμφανίσουν «τοξική» εικόνα, στα νεογνά η κλινική προβολή της νόσου μπορεί να μη διαφέρει από εκείνη της σηψαιμίας.

Η μικροβιακή επιλοίμωξη είναι σπάνια. Οξεία μέση ωτίτιδα από RSV μπορεί να ανευρεθεί περίπου στο 50% των περιπτώσεων βρογχιολίτιδας, ενώ ο ιός αποτελεί συχνό αίτιο πνευμονίας και τραχειοβρογχίτιδας. Στα βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα μπορεί να συνυπάρχουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό (διάρροια, έμετος) και λιγότερο συχνά από το κεντρικό νευρικό σύστημα (μηνιγγοεγκεφαλίτιδα), ενώ η επιπεφυκίτιδα και το εξάνθημα αποτελούν σπανιότερες εκδηλώσεις.⁷⁵⁻⁷⁷ Σε σοβαρή νόσο, μπορεί σπάνια να εκδηλωθεί σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης,^{78,79} ενώ σε νοσηλευόμενα βρέφη έχουν περιγραφεί μεμονωμένες περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας και ARDS.⁸⁰⁻⁸²

Η διάρκεια των συμπτωμάτων ποικίλει, με μέσο όρο που κυμαίνεται μεταξύ 12 και 15 ημερών.^{83,84} Το 40% των βρεφών θα έχει συμπτώματα μετά το τέλος της δεύτερης εβδομάδας, το 18% μετά την τρίτη, και το 9% θα εξακολουθεί να είναι συμπτωματικό μετά το τέλος της τέταρτης εβδομάδας από την έναρξη της νόσου.⁸⁴ Τα συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό, η αναπνευστική δυσχέρεια και οι διαταραχές της σίτισης υποχωρούν μέσα στις πρώτες ημέρες. Ο βήχας συνήθως επιμένει περισσότερο (διάμεση διάρκεια 12 ημέρες, διατεταρτημοριακό εύρος 8-20 ημέρες), με το 25% των βρεφών να παρουσιάζουν βήχα και μετά την τρίτη εβδομάδα από την έναρξη της νόσου.⁸⁴

Κύρια σημεία

- Η διάγνωση της οξείας βρογχιολίτιδας είναι κλινική.
- Στην τυπική της μορφή η νόσος εκδηλώνεται αρχικά με συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα που ακολουθούνται από αναπνευστική δυσχέρεια (ταχύπνοια, εισολκές), σημεία απόφραξης περιφερικών αεραγωγών (παράταση εκπνοής, υπερδιάταση θώρακα), διάχυτους λεπτούς τρίζοντες και/ή συρίπτοντες, ανησυχία, μειωμένη σίτιση και πυρετό που συνήθως δεν ξεπερνά τους 39°C.
- Οι άπνοιες αποτελούν συχνή εκδήλωση της νόσου στα βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα, στα βρέφη ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών και σε εκείνα με χρόνια πνευμονοπάθεια.
- Στα νεογνά η νόσος δεν είναι συχνή, ενώ η κλινική της εικόνα είναι συνήθως άτυπη (άπνοιες, εικόνα σηψαιμίας).
- Η μικροβιακή επιλοίμωξη είναι σπάνια. Οξεία μέση ωτίτιδα μπορεί να ανευρεθεί στο 50% των περιπτώσεων βρογχιολίτιδας από RSV.
- Τα συμπτώματα διαρκούν κατά μέσο όρο 12-15 ημέρες. Το 25% των ασθενών θα παρουσιάζουν βήχα και μετά την τρίτη εβδομάδα από την έναρξη της νόσου.

5.2. Κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο

Η υποξαιμία αποτελεί προέχον παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό της οξείας βρογχιολίτιδας. Ωστόσο, η κλινική έκφρασή της, δηλαδή η κεντρική κυάνωση, δεν είναι εμφανής παρά μόνο σε εξαιρετικά σοβαρή νόσο. Η μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με παλμικό οξύμετρο (SpO_2) αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση της οξυγόνωσης του αρτηριακού αίματος στα βρέφη με βρογχιολίτιδα. Επομένως, η οξυμετρία αποτελεί κρίσιμη παρακλινική εξέταση για την παρακολούθηση του νοσηλευόμενου βρέφους και η τιμή του SpO_2 συνεκτιμάται στον καθορισμό της βαρύτητας της νόσου και στην απόφαση για εισαγωγή στο Νοσοκομείο.¹⁰⁻²⁰ Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση ούτε απόλυτη συμφωνία ως προς τα όρια του SpO_2 που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στη λήψη των κλινικών αποφάσεων.⁸⁵ Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής προτείνει να εισάγονται και να λαμβάνουν οξυγόνο όλα τα βρέφη με βρογχιολίτιδα και $\text{SpO}_2 \leq 90\%$.¹² Αντίθετα, η ομοφωνία του Ηνωμένου Βασιλείου (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) θεωρεί ότι το αντίστοιχο όριο θα πρέπει να είναι το 92%, ενώ για τιμές SpO_2 93-94% η απόφαση για εισαγωγή στο Νοσοκομείο θα πρέπει να αξιολογείται για το κάθε βρέφος ξεχωριστά.¹⁰ Τιμές $\text{SpO}_2 < 94\%$ σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εισαγωγής και με παράταση του χρόνου νοσηλείας,^{86,87} ενώ διακυμάνσεις του SpO_2 μεταξύ 92 και 94% επηρεάζουν σημαντικά την απόφαση εισαγωγής ή εξόδου από το Νοσοκομείο.⁸⁸ Είναι λοιπόν προφανές ότι, με βάση αποκλειστικά τον SpO_2 , κάποια βρέφη με βρογχιολίτιδα θα εισαχθούν στο Νοσοκομείο ή θα συνεχίσουν να νοσηλεύονται χωρίς να συντρέχουν άλλοι σημαντικοί κλινικοί λόγοι.⁸⁹⁻⁹¹ Επομένως, η παλμική οξυμετρία πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την κλινική εξέταση, την οποία δε θα πρέπει να υποκαθιστά.

Στην παρούσα ομοφωνία, λαμβάνοντας υπόψη τις διαφοροποιήσεις στον ορισμό της νόσου αλλά και τους περιορισμούς της παλμικής οξυμετρίας στην κλινική πράξη,^{85,92} το όριο του 92% ($\leq 92\%$) προτείνεται για τη λήψη της απόφασης εισαγωγής και/ή χορήγησης οξυγόνου, ενώ για τιμές SpO_2 μεταξύ 93 και 94% η απόφαση αυτή πρέπει να εξατομικεύεται.

5.3. Ακτινογραφία θώρακα

Η ακτινογραφική εικόνα της οξείας βρογχιολίτιδας περιλαμβάνει υπερδιάταση των πνευμόνων περίπου στο 50% των περιπτώσεων, περιβρογχική διήθηση και διάμεση πνευμονίτιδα στο 50-80%, τμηματική πύκνωση (ατελεκτασία –κυρίως του δεξιού άνω λοβού– ή πνευμονία) στο 10-30%, ενώ η ακτινογραφία θώρακα είναι φυσιολογική στο 10% των νοσηλευομένων βρεφών.⁹³ Η ακτινογραφία θώρακα δε συνιστάται ως εξέταση ρουτίνας στις διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες και ομοφωνίες για την οξεία βρογχιολίτιδα.^{10,12-20}

Σε μελέτες που περιλαμβάνουν βρέφη με τυπική οξεία βρογχιολίτιδα (βλ. ενότητα 2.), φαίνεται πως η ακτινογραφία θώρακα παρουσιάζει ευρήματα που δε σχετίζονται με τη νόσο σε ποσοστό μικρότερο του 1%, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τον αριθμό των εισαγωγών και τη χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας.⁹³⁻⁹⁶ Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των μελετών αφορά μόνο σε τυπικές μορφές της νόσου, δηλαδή σε περιπτώσεις ήπιας–μέτριας βαρύτητας, χωρίς σημεία έντονης αναπνευστικής δυσχέρειας, χωρίς τρίζοντες, με αποδεκτό SpO_2 , χωρίς υψηλό πυρετό, χωρίς βεβαρημένο ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου, και γενικά σε περιπτώσεις που αντιμετωπίζονται στο ΤΕΠ και δε χρήζουν εισαγωγής στο Νοσοκομείο.

Η παρούσα ομοφωνία θεωρεί απαραίτητη την ακτινογραφία θώρακα όταν:

- Η νόσος είναι σοβαρή ή εξαιρετικά σοβαρή (βλ. ενότητες 6.1. και 6.2 καθώς και Πίνακα 2)
- Η νόσος είναι ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, αλλά υπάρχει ιστορικό καρδιοπάθειας, χρόνιας πνευμονοπάθειας, ανοσοανεπάρκειας ή υποψία μυοκαρδίτιδας
- Η νόσος είναι ήπιας ή μέτριας βαρύτητας αλλά συντρέχουν λόγοι που καθιστούν το επεισόδιο άτυπο, όπως:¹⁴
 - Υψηλός πυρετός $>39-40^\circ C$
 - Απουσία πρόδρομων συμπτωμάτων από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα
 - Συχνές υποτροπές, ιδιαίτερα εάν δεν υπάρχει προηγούμενος ακτινογραφικός έλεγχος
- Η κατάσταση του βρέφους εμφανίζει αδικαιολόγητη επιμονή της κλινικής εικόνας, απρόβλεπτη επιδείνωση ή πιθανολογείται εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

5.4. Εργαστηριακή διερεύνηση

Η γενική εξέταση αίματος με προσδιορισμό του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων δεν προσφέρει στη διάγνωση ή στη θεραπευτική προσέγγιση της οξείας βρογχιολίτιδας και, επομένως, δε μπορεί να συσταθεί ως εξέταση ρουτίνας.¹⁰⁻²⁰ Η εξέταση μπορεί να αναδείξει αριθμό λευκών που κυμαίνεται από 5000 έως 24000/ mm^3 , ενώ μπορεί να υπάρχει αύξηση των ουδετερόφιλων και ραβδοπύρηνων κυττάρων.^{13,97} Ο έλεγχος των ηλεκτρολυτών, της ουρίας και της κρεατινίνης δε φαίνεται να έχει θέση στη διαγνωστική προσέγγιση του βρέφους με τυπική βρογχιολίτιδα.¹⁰⁻²⁰

Στα βρέφη με βρογχιολίτιδα ήπιας ή μέτριας βαρύτητας και χωρίς υψηλό πυρετό ($>39^\circ C$), η πιθανότητα επιλοίμωξης αλλά και συνυπάρχουσας σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης (ουρολοίμωξης, μικροβιαμίας, μηνιγγίτιδας) είναι ελάχιστη.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Ωστόσο, σε ένα μικρό, αλλά όχι αμελητέο, ποσοστό βρεφών ηλικίας <2 μηνών με κλινική εικόνα βρογχιολίτιδας μπορεί

να συνυπάρχει βακτηριακή λοίμωξη, ιδίως ουρολοίμωξη.¹⁰⁰ Επομένως, ο έλεγχος λοίμωξης με καλλιέργεια αίματος και ούρων δε συνιστάται σε όλα τα βρέφη με τυπική βρογχιολίτιδα, παρά μόνο σε εκείνα ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών με πυρετό χωρίς άλλη εστία λοίμωξης (βλ. ενότητα 7.4.8.).^{10,12-14,19} Ο ρόλος της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της προκαλσιτονίνης στη διάκριση μεταξύ ιογενούς και βακτηριακής λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς, φαίνεται ωστόσο να είναι περιορισμένος.¹⁰¹

Η λήψη αερίων αίματος για τον καθορισμό του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο δε συνιστάται εφόσον υπάρχει η δυνατότητα παρακολούθησης της οξυγόνωσης με παλμική οξυμετρία. Ωστόσο, η λήψη αερίων αρτηριακού αίματος είναι αναγκαία για τον έλεγχο της PaCO₂ και της οξεοβασικής ισορροπίας σε σοβαρές περιπτώσεις, ιδιαίτερα όταν εξετάζεται η πιθανότητα εισαγωγής στη ΜΕΘ.^{10-14,19}

Ειδική αιτιολογική διάγνωση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ρινοφαρυγγικό έκπλυμα ή επίχρισμα με τη χρήση ανοσοφθορισμού (immunofluorescence assay, IFA) καθώς και χρωματογραφικών (chromatographic immunoassays, CIA) ή ανοσοενζυμικών μεθόδων (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), κυρίως για τον RSV, αλλά και για τον PIV και τους ιούς της γρίπης Α και Β.¹⁰² Η τεχνική ELISA φαίνεται ότι διαθέτουν κάπως υψηλότερη ευαισθησία των τεχνικών IFA. Τη χαμηλότερη ευαισθησία έχουν οι μέθοδοι CIA, οι οποίες όμως έχουν το πλεονέκτημα της ταχύτατης λήψης αποτελέσματος (εντός 10-15 min).¹⁰³⁻¹⁰⁵ Η τεχνική λήψης και συντήρησης του δείγματος είναι ιδιαίτερα σημαντική. Όλες οι παραπάνω μέθοδοι παρουσιάζουν αποδεκτή ευαισθησία και ειδικότητα, ειδικά κατά την περίοδο του επιδημικού κύματος. Πάντως, το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την προσβολή από τον ιό.¹⁰²⁻¹⁰⁶ Η καλλιέργεια του ιού δε χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη και είναι δυνατή μόνο σε εξειδικευμένα μικροβιολογικά εργαστήρια, όμως η τεχνογνωσία δεν πρέπει να εγκαταλειφθεί αφού αποτελεί μέθοδο αναφοράς και είναι η μόνη που –σε συνδυασμό με μοριακές τεχνικές– μπορεί να αναγνωρίσει νέες μεταλλάξεις των ιών.¹⁰² Οι ορολογικές μέθοδοι, επίσης, στερούνται πρακτικής αξίας, αφού απαιτείται μέτρηση δεύτερου δείγματος 2-3 εβδομάδες μετά το πρώτο, και, επομένως, η διαγνωστική πληροφορία δε μπορεί να αξιοποιηθεί κατά τη διαδρομή της οξείας νόσου.¹⁰² Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι υβριδισμού DNA/RNA (nucleic acid hybridization) μέσω της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR), με εξαιρετικά διαγνωστικά χαρακτηριστικά. Ο ρόλος τους περιορίζεται προς το παρόν στο ερευνητικό επίπεδο, ιδιαίτερα για την ανίχνευση των λιγότερο συχνών ιών, RV, hMPV και hBoV.^{36,44,47,50,106}

Ο προσδιορισμός του ιού κρίνεται ως επιθυμητός, δεν είναι όμως απαραίτητος και σπά-ναι επηρεάζει τις κλινικές αποφάσεις.^{10,14} Ωστόσο, η αιτιολογική διάγνωση θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Σε κέντρα αναφοράς για την αναγνώριση του επιδημικού κύματος στην κοινότητα,
- Στην απομόνωση των βρεφών με λοίμωξη από τον ίδιο ιό σε κοινούς θαλάμους, συμβάλλοντας έτσι στον περιορισμό της ενδονοσοκομειακής μετάδοσης (προϋποτίθεται η ταυτοποίηση του ιού πριν από την εισαγωγή στο Νοσοκομείο, το οποίο σήμερα είναι πρακτικά εφικτό μόνο για τον RSV, κυρίως με τη μέθοδο CIA),
- Στον περιορισμό της άσκοπης χρήσης αντιβιοτικών και της διενέργειας περιττών εξετάσεων,
- Στον έλεγχο της ταυτόχρονης λοίμωξης με περισσότερους του ενός ιούς (πιθανώς αυξημένος κίνδυνος σοβαρότερης νόσου).

Κύρια σημεία

- Η μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο με το παλμικό οξύμετρο (SpO₂) αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση και παρακολούθηση της οξυγόνωσης στα βρέφη με βρογχιολίτιδα.
- Το όριο του 92% προτείνεται για τη λήψη της απόφασης εισαγωγής, ενώ για τιμές SpO₂ μεταξύ 93 και 94% η απόφαση αυτή πρέπει να εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπόψη και την κλινική εικόνα.
- Η ακτινογραφία θώρακα δεν συνιστάται σε περιπτώσεις ήπιας ή μέτριας βρογχιολίτιδας, ειδικά όταν η εικόνα της νόσου είναι τυπική.
- Η γενική εξέταση αίματος, ο βιοχημικός έλεγχος και οι καλλιέργειες (αίματος, ούρων, ENY) δεν αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας.
- Η ειδική αιτιολογική διάγνωση κρίνεται ως επιθυμητή (ιδιαίτερα στα νοσηλευτικά ιδρύματα αναφοράς), δεν είναι όμως απαραίτητη και σπάνια επηρεάζει τις κλινικές αποφάσεις.

5.5. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της οξείας βρογχιολίτιδας παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Το προσεκτικό ιστορικό, η φυσική εξέταση και η ακτινογραφία θώρακα συμβάλλουν στον αποκλεισμό άλλων παθήσεων, ιδιαίτερα στις μη τυπικές μορφές της νόσου.

Η διάκριση της οξείας βρογχιολίτιδας από τον ιογενή συριγμό και την πρώτη εκδήλωση άσθματος δεν είναι πάντοτε εφικτή.¹⁻³ Επίσης, δεν είναι πάντοτε σαφής η διάκριση μεταξύ οξείας βρογχιολίτιδας και πνευμονίας, αφού συχνά τα δύο σύνδρομα αλληλοεπικαλύπτονται. Το βρέφος με πνευμονία έχει πυρετό, βήχα και ταχύπνοια, ενώ η υπερδιάταση των πνευμόνων συνήθως απουσιάζει ή μόλις υποσημαίνεται. Τα τυπικά ακροαστικά ευρήματα της πνευμονίας συνήθως απουσιάζουν στα βρέφη, αλλά μπορεί να υπάρχουν τρίζοντες. Όταν η νόσος είναι ήπια και δεν υπάρχει πύκνωση στην ακτινογραφία, η πιθανότητα μικροβιακής πνευμονίας είναι μικρή.^{1-3,6,107}

Σε βρέφη 1-4 μηνών με διάμεση πνευμονίτιδα, η διαφορική διάγνωση από την πνευμονία από *Chlamydia trachomatis* μπορεί να αποβεί δύσκολη. Υποξεία έναρξη της νόσου και ιστορικό επιπεφυκίτιδας συνηγορούν υπέρ χλαμυδιακής αιτιολογίας. Η αποφρακτική βρογχιολίτιδα (σύνδρομο Swyer-James ή McLeod, συνήθως από αδενοϊό) μπορεί να εκδηλωθεί αρχικά όπως η οξεία βρογχιολίτιδα από RSV.³

Όταν υπάρχει απρόβλεπτη επιδείνωση ή άτυπη εκδήλωση της νόσου, η πιθανότητα καρδιακής ή πνευμονικής συγγενούς ανωμαλίας ή μικροβιακής επιλοίμωξης δεν πρέπει να παραγνωρίζεται. Η σοβαρή οξεία βρογχιολίτιδα μπορεί να αποτελέσει την αφορμή διάγνωσης συγγενούς καρδιοπάθειας, κυστικής ίνωσης ή ανοσοανεπάρκειας.¹⁻³

Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση της οξείας βρογχιολίτιδας

- Ιογενής συριγμός
- Πρώτη εκδήλωση άσθματος
- Πνευμονία (ιογενής, μικροβιακή, *Chlamydia trachomatis*, *Pneumocystis jirovecii*, συγγενής από κυτταρομεγαλοϊό)
- Απόφραξη ανώτερου αναπνευστικού ή κεντρικών αεραγωγών
- Εισρόφηση (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, συρίγγιο, ασυνέργια μυών κατάποσης)
- Κυστική ίνωση
- Τραχειομαλάκυνση/βρογχομαλάκυνση (π.χ. συρίγγιο, αγγειακός δακτύλιος)
- Συγγενής πνευμονοπάθεια (π.χ. συγγενές λοβώδες εμφύσημα, κύστη πνεύμονα)
- Συγγενής καρδιοπάθεια (π.χ. μεσοκοιλιακή επικοινωνία, απόφραξη φλεβικής επιστροφής πνευμονικών φλεβών)
- Ιογενής μυοκαρδίτιδα
- Πρώτη εκδήλωση ανοσοανεπάρκειας
- Σηψαιμία
- Σοβαρή μεταβολική οξέωση

Κύρια σημεία

- Το προσεκτικό ιστορικό, η φυσική εξέταση και η ακτινογραφία θώρακα συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση της οξείας βρογχιολίτιδας (ιδιαίτερα των μη τυπικών μορφών) από άλλες παθήσεις.
- Η διάκριση της οξείας βρογχιολίτιδας από τον ιογενή συριγμό και την πρώτη εκδήλωση άσθματος δεν είναι πάντοτε εφικτή, όπως επίσης δεν είναι πάντοτε σαφής η διάκριση μεταξύ οξείας βρογχιολίτιδας και πνευμονίας.

6. ΑΡΧΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**6.1. Εκτίμηση βαρύτητας**

Η αρχική εκτίμηση της βαρύτητας της οξείας βρογχιολίτιδας είναι ιδιαίτερα σημαντική αφού αυτή θα καθορίσει το είδος της περαιτέρω αντιμετώπισης. Διάφορες παράμετροι, κυρίως κλινικές (ταχύπνοια, αναπνευστική δυσχέρεια, άπνοιες, γενική κατάσταση, επίπεδο συνείδησης, ικανότητα λήψης υγρών) αλλά και εργαστηριακές (SpO_2), έχουν αξιολογηθεί σε σειρά μελετών.¹⁰⁸⁻¹¹⁸ Ωστόσο, παρά την ύπαρξη διαφόρων κλιμάκων κλινικής βαθμολόγησης,^{108-111,114} δεν υπάρχει αποδεκτό και, κυρίως, αντικειμενικό σύστημα ταξινόμησης της βαρύτητας της νόσου.

Η παρούσα ομοφωνία αναθεωρεί την προηγούμενη και γίνεται νέα ταξινόμηση της σοβαρότητας της οξείας βρογχιολίτιδας (Πίνακας 2).¹¹ Οι παράμετροι που λαμβάνονται υπόψη είναι η αναπνευστική συχνότητα, η ύπαρξη αναπνευστικής δυσχέρειας, τα ακροαστικά ευρήματα, η καρδιακή συχνότητα, η γενική κλινική κατάσταση, η ικανότητα λήψης

Πίνακας 2. Εκτίμηση βαρύτητας της οξείας βρογχιολίτιδας

	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή	Εξαιρετικά σοβαρή
Αναπνευστική συχνότητα	Φυσιολογική	Αυξημένη (>60 έως 70/λεπτό)	Ιδιαίτερα αυξημένη (>70/λεπτό)	
Αναπνευστική δυσχέρεια	Όχι	Ήπια χρήση επικουρικών μυών	Έντονη χρήση επικουρικών μυών Αναπέταση ρινικών περυγίων Γογγυσμός	Εξουθενωμένο βρέφος Άπνοια
Ακροαστικά ευρήματα	±	Τρίζοντες ή/και συρίττοντες	Τρίζοντες ή/και συρίττοντες	Κακή είσοδος αέρα Σιγή
Καρδιακή συχνότητα	Φυσιολογική	Αυξημένη	Ιδιαίτερα αυξημένη	
Γενική κατάσταση	Καλή	Επηρεασμένη	Εφίδρωση Ευερεθιστότητα	Κυάνωση Τοξική εικόνα
Λήψη υγρών	Καλή	50-75% της ημερήσιας ποσότητας	Αδυναμία λήψης υγρών (<50% της ημερήσιας ποσότητας) Αφυδάτωση	
SpO ₂	>94%	92-94%	≤92%	

Όταν η βαρύτητα των διαφόρων χαρακτηριστικών ποικίλει, το κλινικό στάδιο της νόσου καθορίζεται από τη σοβαρότερη κλινική εκδήλωση.

υγρών και ο SpO₂, ενώ η νόσος ταξινομείται σε ήπια, μέτρια, σοβαρή και εξαιρετικά σοβαρή. Όταν η βαρύτητα των διαφόρων χαρακτηριστικών ποικίλει, το κλινικό στάδιο της νόσου καθορίζεται από τη σοβαρότερη κλινική εκδήλωση. Τονίζεται ότι το προτεινόμενο σύστημα ταξινόμησης δεν αποτελεί σταθμισμένο εργαλείο, ούτε έχει αξιολογηθεί στην κλινική πράξη. Επομένως, δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας οποιασδήποτε θεραπείας ή για συγκρίσεις μεταξύ μελετών.

6.2. Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο

Μια σειρά κλινικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση σοβαρής βρογχιολίτιδας (Πίνακας 3).^{10-20,116,117,119-133} Τα βρέφη ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών (διορθωμένη για τα πρόωρα) εμφανίζουν σοβαρότερη νόσο σε σχέση με εκείνα μεγαλύτερης ηλικίας.¹¹⁹⁻¹²¹ Ο κίνδυνος σοβαρής νόσου είναι επίσης αυξημένος για τα πρόωρα βρέφη: διπλασιάζεται για διάρκεια κύησης μεταξύ 33 και 35 εβδομάδων, και τετραπλασιάζεται για βρέφη που γεννήθηκαν πριν τις 32 εβδομάδες.^{10,119-130} Υψηλού κινδύνου θεωρούνται, ακόμη, τα βρέφη με συγγενή καρδιοπάθεια, ειδικά όταν αυτή συνοδεύεται από πνευμονική υπέρταση. Σε αυτά, ο κίνδυνος εισαγωγής στο Νοσοκομείο λόγω οξείας βρογχιολίτιδας είναι τριπλάσιος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.^{124-126,131} Η χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα κινδύνου,

Πίνακας 3. Παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση σοβαρής οξείας βρογχιολίτιδας*

- Ηλικία μικρότερη των 2 μηνών
- Προωρότητα (ηλικία κύησης < 35 εβδομάδες)
- Συγγενής καρδιοπάθεια, ιδιαίτερα με πνευμονική υπέρταση
- Χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας
- Άλλες καταστάσεις: κυστική ίνωση, ανοσοανεπάρκεια, συγγενείς ανωμαλίες του αναπνευστικού, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, νευρολογική ή μεταβολική νόσος, κακή θρέψη

* Παράγοντες όπως η έκθεση σε καπνό τσιγάρου, η παρακολούθηση από το βρέφος ή από μεγαλύτερα παιδιά της οικογένειας βρεφονηπιακού σταθμού και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο έχουν συνδυαστεί με αυξημένη επίπτωση της νόσου. Ο μητρικός θηλασμός φαίνεται ότι δρα προστατευτικά.

αφού υπολογίζεται πως το 20% των πασχόντων θα εισαχθεί σε Νοσοκομείο λόγω οξείας βρογχιολίτιδας μέχρι τη συμπλήρωση του πρώτου έτους ζωής.^{10,12,14,122,124-130} Επιπλέον, ως καταστάσεις αυξημένου κινδύνου θεωρούνται η κυστική ίνωση, οι ανοσοανεπάρκειες, οι συγγενείς ανωμαλίες του αναπνευστικού, οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες και η νευρολογική ή μεταβολική νόσος.^{10-20,124-126}

Ο μητρικός θηλασμός φαίνεται ότι δρα προστατευτικά έναντι της εκδήλωσης σοβαρής νόσου, ενώ η έκθεση σε καπνό τσιγάρου αυξάνει τον κίνδυνο εισαγωγής στο Νοσοκομείο καθώς και τις ημέρες νοσηλείας.^{124-126,132,133} Η ύπαρξη μεγαλύτερων παιδιών στο σπίτι, η παρακολούθηση (από το βρέφος ή τα μεγαλύτερα παιδιά) βρεφονηπιακού σταθμού,¹¹⁹⁻¹²⁶ και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο,¹³⁴⁻¹³⁶ συνδυάζονται με αυξημένη επίπτωση της νόσου. Δεν υπάρχουν προς το παρόν επαρκή στοιχεία που να θεμελιώνουν συσχέτιση μεταξύ βρογχιολίτιδας και αποπίας.^{124-126,132,137}

6.3. Κριτήρια εισαγωγής στο Νοσοκομείο

Δεν υπάρχουν αξιολογημένα κριτήρια για την ανάγκη νοσηλείας των βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα. Γενικά, η απόφαση εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου (Πίνακας 2) και από την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου (Πίνακας 3). Στην παρούσα ομοφωνία προτείνεται να εισάγονται στο Νοσοκομείο:

- Βρέφη με σοβαρή ή εξαιρετικά σοβαρή οξεία βρογχιολίτιδα ασχέτως παραγόντων κινδύνου. Σε περίπτωση εξαιρετικά σοβαρής νόσου προτείνεται εξαρχής συμβουλευτική εκτίμηση από ιατρό ΜΕΘ.
- Βρέφη με μέτρια βρογχιολίτιδα και τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου
- Βρέφη με μέτρια βρογχιολίτιδα χωρίς παράγοντες κινδύνου για τα οποία συντρέχουν κοινωνικοοικονομικοί λόγοι που δεν εξασφαλίζουν ή δεν επιτρέπουν την εκτέλεση των οδηγιών του γιατρού στο σπίτι.

Κύρια σημεία

- Η βαρύτητα της νόσου (ήπια, μέτρια, σοβαρή ή εξαιρετικά σοβαρή) καθορίζεται με βάση την αναπνευστική συχνότητα, την ύπαρξη αναπνευστικής δυσχέρειας, τα ακροαστικά ευρήματα, την καρδιακή συχνότητα, τη γενική κλινική κατάσταση, την ικανότητα λήψης υγρών και τον SpO_2 .
- Στους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση σοβαρής νόσου περιλαμβάνονται η ηλικία κάτω των 2 μηνών, η προωρότητα, οι συγγενείς καρδιοπάθειες, η χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας, οι συγγενείς διαμαρτίες του αναπνευστικού, οι ανοσοανεπάρκειες καθώς και τα μεταβολικά και νευρομυϊκά νοσήματα.
- Η απόφαση εισαγωγής στο νοσοκομείο λαμβάνεται με βάση τη βαρύτητα της νόσου και την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου. Συνιστάται να εισάγονται τα βρέφη με:
 - Σοβαρή ή εξαιρετικά σοβαρή οξεία βρογχιολίτιδα ασχέτως παραγόντων κινδύνου
 - Μέτρια βρογχιολίτιδα και τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου
 - Μέτρια βρογχιολίτιδα χωρίς παράγοντες κινδύνου για τα οποία συντρέχουν σοβαροί κοινωνικοοικονομικοί λόγοι

7. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**7.1. Ποικιλία στην αντιμετώπιση**

Τόσο η φαρμακευτική, όσο και η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας παρουσιάζουν εντυπωσιακή ποικιλία, η οποία έχει αποτυπωθεί σε σειρά μελετών από τη δεκαετία του 1990 μέχρι σήμερα. Σύγκριση της χρήσης εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών καθώς και συστηματικών κορτικοστεροειδών μεταξύ χωρών όπως η Αυστραλία, η Φινλανδία, το Ηνωμένο Βασίλειο και οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής από τη μια μεριά και ορισμένων Ευρωπαϊκών χωρών (Βέλγιο, Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ολλανδία) από την άλλη, έδειξαν διπλάσια μέση διάρκεια νοσηλείας και πολλαπλάσια χρήση των εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών και των συστηματικών κορτικοστεροειδών ως θεραπεία ρουτίνας στη δεύτερη ομάδα χωρών.^{138,139} Μεγάλη ποικιλία διαπιστώθηκε μεταξύ διαφόρων Ευρωπαϊκών χωρών και στη χρήση της ριμπαβιρίνης στη δεκαετία του 1990,¹⁴⁰ ενώ σημαντικές διαφορές μεταξύ διαφόρων νοσηλευτικών ιδρυμάτων και αποκλίσεις από υπάρχουσες οδηγίες αντιμετώπισης της νόσου έχουν παρατηρηθεί στις ΗΠΑ,¹⁴¹⁻¹⁴³ στον Καναδά,¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ στην Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία,^{147,148} και στη Δανία.¹⁴⁹

Μελέτες από τις ΗΠΑ,¹⁵⁰⁻¹⁵² την Αυστραλία¹⁵³ και την Ελβετία¹⁵⁴ έχουν δείξει ότι η χρήση αλγόριθμων αντιμετώπισης της οξείας βρογχιολίτιδας μπορεί να εφαρμοσθεί με επιτυχία και να εμπεδωθεί¹⁵⁵ και ότι η εφαρμογή τους απλοποιεί σημαντικά την αντιμετώπιση της νόσου. Ωστόσο, υπάρχουν και περιπτώσεις όπου η απήχηση εθνικών ομοφωνιών, όπως για παράδειγμα στη Γαλλία, δεν ήταν η επιθυμητή.¹⁵⁶

7.2. Παρακολούθηση

Η κλινική παρακολούθηση του βρέφους με οξεία βρογχιολίτιδα αποτελεί το θεμέλιο της αντιμετώπισής του στο Νοσοκομείο. Η τακτική κλινική εκτίμηση του χρώματος (με συνεκτίμηση του επιπέδου εγρήγορσης και της θερμοκρασίας), του καρδιακού ρυθμού, της αναπνευστικής συχνότητας, της συμμετοχής των επικουρικών αναπνευστικών μυών και των στηθακουστικών ευρημάτων (ελάττωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος ή σιγή, τρίζοντες, συρίττοντες), δεν υποκαθίσταται από την παλμική οξυμετρία ή τα συστήματα καρδιοαναπνευστικής παρακολούθησης (monitoring) και δεν πρέπει να παραλείπεται. Για την παρακολούθηση των νοσηλευόμενων βρεφών μπορεί να αξιοποιηθεί το προτεινόμενο στην παρούσα ομοφωνία σύστημα ταξινόμησης της βαρύτητας (Πίνακας 2). Τονίζεται ότι τα βρέφη που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρή νόσο (Πίνακας 3) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

Η παλμική οξυμετρία αποτελεί την πλέον αξιόπιστη παρακλινική μέθοδο παρακολούθησης της νόσου. Η διαλείπουσα αλλά τακτική μέτρηση του SpO₂ προτιμάται από τη συνεχή παρακολούθηση. Ωστόσο, στους ασθενείς με εξαιρετικά σοβαρή νόσο (ειδικά εάν έχει εκδηλωθεί άπνοια), στα βρέφη υψηλού κινδύνου για σοβαρή νόσο καθώς και στις περιπτώσεις σοβαρής ή μη αναμενόμενης κλινικής επιδείνωσης, επιβάλλεται η συνεχής παρακολούθηση τόσο με παλμική οξυμετρία, όσο και με σύστημα καρδιοαναπνευστικού monitoring.

Κύρια σημεία

- Η τακτική κλινική εκτίμηση του βρέφους με οξεία βρογχιολίτιδα (επίπεδο εγρήγορσης, θερμοκρασία, καρδιακός ρυθμός, αναπνευστική συχνότητα, συμμετοχή επικουρικών αναπνευστικών μυών, στηθακουστικά ευρήματα) αποτελεί το θεμέλιο της αντιμετώπισης στο Νοσοκομείο.
- Η παλμική οξυμετρία αποτελεί την πλέον αξιόπιστη παρακλινική μέθοδο παρακολούθησης της νόσου. Η διαλείπουσα αλλά τακτική μέτρηση του SpO₂ προτιμάται από τη συνεχή παρακολούθηση.

7.3. Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

7.3.1. Χορήγηση οξυγόνου

Αν και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου για την αποτελεσματικότητα του οξυγόνου στην αντιμετώπιση της νόσου, η χορήγησή του θεωρείται θεραπευτικός χειρισμός με απόλυτη ένδειξη στην αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας.^{1-7,10-20,157,158} Η χορήγηση εφυγραμένου οξυγόνου μερικής συγκέντρωσης (FiO₂) 30-40% συνήθως επαρκεί για τη διόρθωση της υποξαιμίας και τη βελτίωση της συνοδού αναπνευστικής δυσχέρειας και της ανησυχίας των βρεφών.

Δεν υπάρχει τεκμηρίωση για το ποια είναι τα αποδεκτά επίπεδα SpO₂ εκτός οξυγόνου ούτε για την τιμή στην οποία πρέπει να στοχεύει η χορήγησή του. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας η χορήγηση οξυγόνου αποσκοπεί στη διατήρηση του SpO₂ >94%. Αρχικά, ο

έλεγχος του κορεσμού θα πρέπει να πραγματοποιείται τακτικά (τουλάχιστον ανά ώρα), ενώ στη συνέχεια τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των μετρήσεων μπορούν να επιμηκυνθούν, πάντοτε ανάλογα με την πορεία της νόσου και την ανταπόκριση στην αγωγή.¹⁰ Όπως προαναφέρθηκε, η παρακολούθηση του SpO_2 θα πρέπει να είναι συνεχής σε βρέφη υψηλού κινδύνου και σε εκείνα με εξαιρετικά σοβαρή νόσο. Νοσηλευόμενα βρέφη με $\text{SpO}_2 > 94\%$ εκτός οξυγόνου επί 8-12 ώρες θεωρούνται έτοιμα, τουλάχιστον ως προς την οξυγόνωσή τους, να επιστρέψουν στο σπίτι.

Η χορήγηση του οξυγόνου μπορεί να γίνει με καλύπτρα κεφαλής (hood, head box), με ρινικούς σωληνίσκους (nasal prongs), με ρινοφαρυγγικό καθετήρα (nasal catheter) ή προσωπίδα (μάσκα προσώπου, face mask). Μετα-ανάλυση τριών μελετών που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα των διαφόρων μεθόδων δεν ανέδειξε διαφορές μεταξύ τους.¹⁵⁹ Σημειώνεται πως σε καμία από αυτές τις συσκευές δεν είναι δυνατή η ακριβής εκτίμηση της FiO_2 βάσει μόνον της παροχής του οξυγόνου.¹⁶⁰ Άλλη συστηματική ανασκόπηση,¹⁶¹ που τελικά περιέλαβε μόνο μία μελέτη δεν κατέληξε σε συμπέρασμα για την αποτελεσματικότητα της χρήσης τέντας ατμών (με ή χωρίς οξυγόνο) ως προς τη βελτίωση της κλινικής βαθμολογίας βρεφών με βρογχιολίτιδα συγκριτικά με τη χορήγηση νεφελοποιημένων βρογχοδιασταλτικών ή φυσιολογικού ορού. Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον καθορισμό της σχέσης κόστους-οφέλους των διαφόρων τεχνικών χορήγησης. Προς το παρόν συνιστάται η χρησιμοποίηση εκείνης της τεχνικής με την οποία είναι περισσότερο εξοικειωμένο το προσωπικό του κάθε κέντρου. Η δυνατότητα επιστροφής των βρεφών στο σπίτι υπό χορήγηση οξυγόνου, ώστε να αποφευχθεί ή να βραχυνθεί η διάρκεια της νοσηλείας, έχει διερευνηθεί σε μικρό αριθμό ασθενών και έχει προταθεί ως χρήσιμη εναλλακτική λύση.^{162,163} Ωστόσο, απαιτείται μελέτη πολύ μεγαλύτερου αριθμού ασθενών προκειμένου να εκτιμηθεί η ασφάλεια αυτής της αντιμετώπισης, δηλαδή η απουσία –έστω σπάνιων– ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Κύρια σημεία

- Η χορήγηση οξυγόνου με έλεγχο του SpO_2 είναι θεμελιώδης για την αντιμετώπιση της υποξαιμίας στην οξεία βρογχιολίτιδα.
- Η χορήγηση του οξυγόνου μπορεί να γίνει με καλύπτρα κεφαλής, με ρινικούς σωληνίσκους, με ρινοφαρυγγικό καθετήρα ή με προσωπίδα.
- Προς το παρόν συνιστάται η χρησιμοποίηση εκείνης της τεχνικής με την οποία είναι περισσότερο εξοικειωμένο το προσωπικό του κάθε κέντρου.
- Η χορήγηση οξυγόνου πρέπει να αποσκοπεί στη διατήρηση του $\text{SpO}_2 > 94\%$.

7.3.2. Χορήγηση υγρών

Η σίτιση από το στόμα δε διακόπτεται εφόσον το βρέφος δεν κουράζεται και δεν παρουσιάζει αναπνευστική δυσχέρεια. Ωστόσο, πολλά βρέφη εκδηλώνουν δυσκολία στη σίτιση λόγω της ρινικής απόφραξης, της αναπνευστικής δυσχέρειας και της κόπωσης που επακολουθεί. Το πρόβλημα συχνά μπορεί να αντιμετωπισθεί με τη χορήγηση μικρών

συχνών γευμάτων και, επί αποτυχίας, με ρινογαστρικό (ή στοματογαστρικό) καθετήρα ή με ενδοφλέβια χορήγηση. Οι ρινογαστρικοί καθετήρες έχουν ενοχοποιηθεί για εισρόφηση¹⁶⁴ και ίσως επιδεινώνουν την απόφραξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με αποτέλεσμα την αύξηση των αντιστάσεων, ιδίως εάν ο καθετήρας διέρχεται μέσω του ευρύτερου ρώθωνα.¹⁶⁵ Το ερώτημα κατά πόσον η επίδραση του ρινογαστρικού καθετήρα στις αντιστάσεις του αναπνευστικού είναι κλινικά σημαντική δεν έχει απαντηθεί.^{166,167} Η διάταση του στομάχου λόγω της σίτισης μπορεί, επίσης, να συμβάλει στην επιβάρυνση της αναπνευστικής λειτουργίας. Οι υπάρχουσες μελέτες δεν απαντούν ικανοποιητικά στο ερώτημα εάν είναι προτιμότερη η παρεντερική χορήγηση υγρών, η σίτιση με ρινογαστρικό καθετήρα ή εάν οι δύο μέθοδοι είναι εξίσου αποτελεσματικές.^{168,169}

Η σοβαρή αφυδάτωση είναι σπάνια στην οξεία βρογχιολίτιδα. Τα ελλείμματα πρέπει να διορθώνονται προσεκτικά και να λαμβάνεται μέριμνα ώστε μετά τη διόρθωσή τους να μην υπερβαίνονται τα υγρά συντήρησης.⁷⁸ Σε σοβαρή νόσο, μπορεί σπάνια να εκδηλωθεί σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, ιδίως όταν εγκαθίσταται αναπνευστική ανεπάρκεια και απαιτείται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.^{78,79} Δεν αποκλείονται σοβαρή υπονατριαιμία και σπασμοί.^{74,75} Για το λόγο αυτό, μετά την προσεκτική ενυδάτωση, ορισμένοι συγγραφείς συνιστούν ενδοφλέβια χορήγηση των 2/3 έως 3/4 των υγρών συντήρησης με σύγχρονη παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών του ορού.^{4,15,78,79}

Στην παρούσα ομοφωνία, σε βρέφη με ήπια ή μέτρια βρογχιολίτιδα προτείνεται αρχικά δοκιμή σίτισης από το στόμα. Η σίτιση με ρινογαστρικό καθετήρα και η παρεντερική χορήγηση υγρών αποτελούν εναλλακτικές λύσεις για τα βρέφη που αδυνατούν να σιτισθούν ή που πάσχουν από σοβαρότερη νόσο. Η επιλογή μεταξύ χρήσης ρινογαστρικού καθετήρα και ενδοφλέβιας χορήγησης των υγρών επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού. Η ενδοφλέβια ενυδάτωση συνιστάται κυρίως σε βρέφη με σοβαρή νόσο.

Κύρια σημεία

- Σε βρέφη με ήπια ή μέτρια βρογχιολίτιδα η σίτιση από το στόμα δεν πρέπει να διακόπτεται.
- Η σίτιση με ρινογαστρικό καθετήρα και η παρεντερική χορήγηση υγρών αποτελούν δόκιμες εναλλακτικές λύσεις στα βρέφη με βαρύτερη νόσο. Η επιλογή καθορίζεται από την πρακτική της κάθε κλινικής.
- Το έλλειμμα υγρών πρέπει να διορθώνεται προσεκτικά και να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην υπερβαίνονται τα υγρά συντήρησης.

7.3.3. Χειρισμοί – Φυσικοθεραπεία

Δεν υπάρχουν μελέτες που εκτιμούν τις συνέπειες των χειρισμών στην οξεία βρογχιολίτιδα. Πάντως, οι ειδικοί συμφωνούν ότι απαιτούνται *ήπιοι χειρισμοί* αφού ο αποκορεσμός των βρεφών κατά τη διάρκεια χειρισμών ή κλάματος αποτελεί κοινή εμπειρία.^{1-6,10-13,15,19}

Το ίδιο ισχύει και για τη *χορήγηση ρινικών σταγόνων φυσιολογικού ορού* και την *αναρρόφηση των ρινικών εκκρίσεων*, οι οποίες χρησιμοποιούνται κυρίως πριν από τη σίτιση και

αποτελούν βασική συνιστώσα της φροντίδας του πάσχοντος βρέφους.^{1-6,10-13,15,19} Η συχνότητά της καθορίζεται από τις ανάγκες του βρέφους. Συνιστάται εκτίμηση του αποτελέσματος με κλινική εξέταση και παλμική οξυμετρία πριν και μετά την αναρρόφηση.

Μετα-ανάλυση 21 μελετών, που διερεύννησε την *επίδραση διαφόρων θέσεων* (ύπτια, πρηνής, πλάγια, με ανάκλιση της κεφαλής) στην αναπνευστική δυσχέρεια νοσηλευόμενων βρεφών, έδειξε ότι η πρηνής θέση υπερτερεί της ύπτιας σε ότι αφορά τον SpO_2 , την PaO_2 , τον αριθμό των επεισοδίων αποκορεσμού, το δείκτη οξυγόνωσης και το θωρακοκοιλιακό συγχρονισμό.¹⁷⁰ Ωστόσο, λόγω του αυξημένου κινδύνου αιφνιδίου θανάτου στην πρηνή θέση, σε περίπτωση επιλογής της, συνιστάται συνεχής καρδιοαναπνευστική παρακολούθηση (monitoring) και οξυμετρία. Σε συμφωνία με την Αυστραλιανή ομοφωνία για την οξεία βρογχιολίτιδα, συνιστάται να αφήνεται το νοσηλευόμενο βρέφος να επιλέξει μόνο του τη θέση που το «βολεύει» και εάν αυτό δεν είναι δυνατόν λόγω ηλικίας να τοποθετείται σε ύπτια ή πρηνή θέση με το κεφάλι ελαφρά ανυψωμένο.¹⁵ Η επιλογή της θέσης μπορεί να γίνει μετά από δοκιμή και κλινική εκτίμηση του αναπνευστικού έργου καθώς και του SpO_2 . Εφόσον προκριθεί η πρηνής θέση, η επιλογή πρέπει να συζητείται με τους γονείς.¹⁵

Η αποτελεσματικότητα διαφόρων τεχνικών *φυσικοθεραπείας* αξιολογήθηκε από μετα-ανάλυση που περιέλαβε 3 μελέτες σε βρέφη με βρογχιολίτιδα που δε χρειάζονταν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και δεν ανήκαν σε ομάδα υψηλού κινδύνου.¹⁷¹ Τα αποτελέσματα δεν ανέδειξαν υπεροχή κάποιας τεχνικής έναντι της απουσίας παρέμβασης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στις ανάγκες σε οξυγόνο και στην κλινική βαθμολογία. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και μια συστηματική ανασκόπηση που περιέλαβε και μεγαλύτερα παιδιά με διάφορα αναπνευστικά νοσήματα,¹⁷² η οποία δεν ανέδειξε κάποιο ευεργετικό αποτέλεσμα στη βρογχιολίτιδα, στο άσθμα, στο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών και στην αναπνευστική ανεπάρκεια υπό μηχανικό αερισμό. Πρόσφατη μελέτη 20 βρεφών που νοσηλεύονταν με βρογχιολίτιδα από RSV έδειξε ότι ο συνδυασμός της χορήγησης υπερτονικού διαλύματος $NaCl$ 3% σε συνδυασμό με νεότερες τεχνικές φυσικοθεραπείας (προοδευτική αργή εκπνοή και πρόκληση βήχα) βελτίωσε βραχυπρόθεσμα την κλινική βαθμολογία, χωρίς όμως να βραχύνει το χρόνο νοσηλείας.¹⁷³ Τέλος, μια πολυκεντρική μελέτη σε επτά παιδιατρικές κλινικές στη Γαλλία –χώρα στην οποία η φυσικοθεραπεία στην οξεία

Κύρια σημεία

- Οι χειρισμοί σε βρέφη με βρογχιολίτιδα πρέπει να είναι ήπιοι και να περιορίζονται στο ελάχιστο.
- Η προσεκτική αναρρόφηση των ρινικών εκκρίσεων (συνήθως μετά από χορήγηση ρινικών σταγόνων φυσιολογικού ορού) αποτελεί βασική συνιστώσα της φροντίδας του πάσχοντος βρέφους.
 - Η συχνότητα καθορίζεται από τις ανάγκες του βρέφους.
 - Συνιστάται να πραγματοποιείται κυρίως πριν από τη σίτιση ή τη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων.
 - Η αποτελεσματικότητα πρέπει να εκτιμάται κλινικά και με παλμική οξυμετρία.
- Η φυσικοθεραπεία δε συνιστάται σε βρέφη που δε χρειάζονται εντατική νοσηλεία.

βρογχιολίτιδα είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη– δεν ανέδειξε βράχυνση του χρόνου ανάρρωσης των βρεφών.¹⁷⁴ Επομένως, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αναπνευστικής φυσικοθεραπείας στην οξεία βρογχιολίτιδα. Η μέθοδος δε συνιστάται στα νοσηλευόμενα βρέφη που δε χρειάζονται εντατική νοσηλεία, ενώ είναι πιθανό οι χειρισμοί που απαιτούνται για την εφαρμογή της να επιδεινώσουν το πάσχον βρέφος.

7.3.4. Αναπνευστική υποστήριξη – Εντατική θεραπεία

Παρά το γεγονός ότι το ποσοστό των νοσηλευόμενων βρεφών που θα χρειασθεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής είναι δυνατό να περιορισθεί με την εφαρμογή καλής υποστηρικτικής θεραπείας, ένας μικρός αριθμός βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα μπορεί τελικά να χρειασθεί εντατικότερη νοσηλεία.¹⁷⁵

Τα περισσότερα βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα που χρειάζονται *διασωλήνωση* δεν ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου και, γενικά, είναι εκείνα που παρουσιάζουν υποτροπιάζοντα επεισόδια σημαντικής άπνοιας ή αναπνευστική ανεπάρκεια με επίμονη οξέωση και/ή υποξαιμία παρά τη χρήση υψηλής FiO₂. Επίπεδα PCO₂ 55-60 mmHg δεν αποτελούν απόλυτη ένδειξη για διασωλήνωση και σήμερα οι περισσότεροι ειδικοί ανέχονται σημαντικά υψηλότερες τιμές εφόσον το βρέφος δεν έχει εξουθενωθεί και δεν παρουσιάζει εκσεσημασμένη οξέωση ή υποξία ανθεκτική στη χορήγηση οξυγόνου.^{6,175,176} Πρέπει να γίνεται προσπάθεια οι ασθενείς να αποδεσμεύονται από τον αναπνευστήρα το συντομότερο δυνατό. Η μέση διάρκεια της μηχανικής υποστήριξης είναι περίπου 5 ημέρες, αν και μερικές φορές απαιτείται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.^{3,175,176} Συνήθως επαρκεί η χρήση συμβατικού μηχανικού αερισμού, αλλά μπορεί να εφαρμοστεί και υψηλής συχνότητας ταλαντωσικός αερισμός (high frequency oscillatory ventilation, HFOV) ή οξυγόνωση μέσω εξωσωματικής μεμβράνης (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO).¹⁷⁶⁻¹⁷⁸

Η χρήση *μείγματος αδρανούς αερίου ηλίου (He) με οξυγόνο (He-O₂, Heliox)* επιτρέπει την ελάττωση της αντίστασης στη ροή του αέρα στους αεραγωγούς χωρίς μεταβολή της γεωμετρίας τους. Δυστυχώς, απαιτείται περιεκτικότητα He στο μείγμα ³50% προκειμένου να επιτευχθεί κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα. Αν και σε αρκετά κέντρα το Heliox χρησιμοποιείται επιλεκτικά σε βρέφη με σοβαρή νόσο προκειμένου να αποτρέψει τη διασωλήνωση, πρόσφατη μετα-ανάλυση 4 τυχαιοποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου (συνολικά 84 ασθενείς) δεν ανέδειξε υπεροχή του Heliox σε ότι αφορά την πιθανότητα διασωλήνωσης και μηχανικής υποστήριξης ή τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ.¹⁷⁹ Ωστόσο, οι 3 από αυτές τις μελέτες (69 ασθενείς) που αξιολόγησαν και την απάντηση της κλινικής βαθμολογίας έδειξαν υπεροχή της αγωγής με Heliox κατά την πρώτη ώρα της χορήγησής του.¹⁷⁹ Μεγάλη Ισπανική προοπτική μελέτη παρατήρησης (96 ασθενείς), που αποκλείσθηκε από τη μετα-ανάλυση επειδή το Heliox χρησιμοποιήθηκε ως αέριο για τη νεφελοποίηση σαλβουταμόλης ή αδρεναλίνης, δεν ανέδειξε υπεροχή του μείγματος (He 70% / O₂ 30%) έναντι της νεφελοποίησης με οξυγόνο.¹⁸⁰

Προσπάθεια μετα-ανάλυσης, εντόπισε 27 μελέτες που διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της *συνεχούς αρνητικής εξωθωρακικής πίεσης (continuous negative extrathoracic pressure, CNEP)* ή της *συνεχούς θετικής πίεσης (continuous positive airway pressure, CPAP)*, αλλά μόνο μία (33 ασθενείς) κρίθηκε κατάλληλη.¹⁸¹ Επομένως, δεν είναι δυνατή η εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων. Είναι γεγονός ότι η χορήγηση CPAP συμβάλλει στην απο-

φόρτιση των αναπνευστικών μυών καθώς εμποδίζει τη σύγκλιση των αεραγωγών κατά την εκπνοή και ελαττώνει τον εγκλωβισμό του αέρα. Έτσι, η CPAP χρησιμοποιείται επιλεκτικά σε αρκετά κέντρα και υπάρχουν διάσπαρτες αναφορές για την ευεργετική της δράση.¹⁸²

Το εισπνεόμενο μονοξίδιο του αζώτου (NO) έχει χορηγηθεί επιλεκτικά σε ασθενείς της ΜΕΘ και έχουν αναφερθεί θετικά αποτελέσματα ως προς την οξυγόνωση, αλλά όχι και ως προς την πνευμονική λειτουργία των βρεφών.¹⁷⁷ Η θέση του φαρμάκου στην αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας δεν είναι δυνατό να αξιολογηθεί.

Οι διαρκείς εξελίξεις στον επεμβατικό και μη επεμβατικό αερισμό των βρεφών με σοβαρή οξεία βρογχιολίτιδα έχουν συμβάλει στην περαιτέρω ελάττωση της θνητότητας από τη νόσο. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί η υπεροχή κάποιου τύπου μηχανικού αερισμού έναντι των άλλων ούτε η αποτελεσματικότητα της χρήσης μη επεμβατικών μεθόδων, όπως ο αερισμός με αρνητική εξωθωρακική πίεση ή με CPAP ή η χορήγηση Heliox ή NO. Σε κάθε περίπτωση, συνιστάται η έγκαιρη ενημέρωση ή και εμπλοκή των γιατρών της ΜΕΘ παιδών στην αντιμετώπιση βρεφών με σοβαρή και εξαιρετικά σοβαρή οξεία βρογχιολίτιδα.

Κύρια σημεία

- Ο αριθμός των βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα που θα χρειασθεί εντατικότερη νοσηλεία είναι μικρός και μπορεί να περιοριστεί ακόμα περισσότερο με την εφαρμογή καλής υποστηρικτικής θεραπείας.
- Συνιστάται η έγκαιρη ενημέρωση ή και εμπλοκή των γιατρών της ΜΕΘ παιδών στην αντιμετώπιση βρεφών με σοβαρή και εξαιρετικά σοβαρή οξεία βρογχιολίτιδα.
- Οι διαρκείς εξελίξεις στον επεμβατικό και μη επεμβατικό αερισμό έχουν συμβάλει στην περαιτέρω ελάττωση της θνητότητας από τη νόσο.

7.4. Φαρμακευτική αγωγή

Λαμβάνοντας υπόψη την απουσία αξιολογημένης κλίμακας βαθμολόγησης των συμπτωμάτων της οξείας βρογχιολίτιδας καθώς και τους περιορισμούς των μεθόδων εκτίμησης της πνευμονικής λειτουργίας σε πάσχοντα βρέφη, δεν εκπλήσσει η ασάφεια που επικρατεί στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των διαφόρων φαρμακευτικών παρεμβάσεων.¹⁸³ Οι ομοιότητες της κλινικής εικόνας της οξείας βρογχιολίτιδας με εκείνην του ασθματικού παροξυσμού έχει οδηγήσει συνειρμικά στη χρησιμοποίηση των βρογχοδιασταλτικών και των κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της νόσου. Ωστόσο, η βρογχιολίτιδα είναι κατ' αρχήν αυτοπεριοριζόμενη νόσος και οι εμπλεκόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δε δικαιολογούν τη χρήση των παραπάνω φαρμακευτικών ουσιών, όπως άλλωστε και των αντι-ιικών παραγόντων.

7.4.1. Συμπαθητικομιμητικά βρογχοδιασταλτικά

Η χρήση εισπνεόμενων συμπαθομιμητικών βρογχοδιασταλτικών έχει αποτελέσει επί δεκαετίες ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα ζητήματα της θεραπείας της οξείας βρογχιολί-

τιδας.^{1-3,5,6,157} Οι αποκλίσεις στα ευρήματα των μελετών και η συνακόλουθη χαοτική κλινική πρακτική μπορούν να εξηγηθούν –τουλάχιστον σε κάποιο βαθμό– και από τις διαφοροποιήσεις μεταξύ των ειδικών ως προς το περιεχόμενο του όρου «οξεία βρογχιολίτιδα».

7.4.1.1. Εισπνεόμενοι β₂-αγωνιστές

Μία συστηματική ανασκόπηση 13 τυχαιοποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου (συνολικά 956 ασθενείς)^{13,184} και 2 μετα-ανάλυσεις (η πρώτη: 3 μελέτες σε 82 νοσηλευόμενους και 5 μελέτες σε 251 εξωτερικούς ασθενείς,¹⁸⁵ η δεύτερη: 28 μελέτες σε αθροιστικά 1912 νοσηλευόμενους και μη ασθενείς¹⁸⁶) έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα των εισπνεόμενων β₂-αγωνιστών στην οξεία βρογχιολίτιδα. Τα συμπεράσματά τους συγκλίνουν στο ότι οι εισπνεόμενοι β₂-αγωνιστές δεν ελαττώνουν την πιθανότητα εισαγωγής στο Νοσοκομείο και δε βραχύνουν τη διάρκεια της νοσηλείας ή της συμπτωματικής περιόδου στο σπίτι. Η μεγαλύτερη και πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση δεν έδειξε βελτίωση του SpO₂,¹⁸⁶ ενώ η παλαιότερη έδειξε στατιστικά αλλά όχι κλινικά σημαντική αύξηση του SpO₂, με μεγάλες, ωστόσο, αποκλίσεις στα αποτελέσματα των μελετών. Η μικρή και βραχυπρόθεσμη βελτίωση που παρατηρήθηκε στην κλινική βαθμολογία σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς επίσης δεν έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, ιδίως όταν αντιπαρατεθεί με το κόστος της αγωγής και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των β₂-αγωνιστών. Επιπλέον, δε φαίνεται να υπάρχουν διαφορές ως προς την κλινική βαθμολογία μεταξύ των ασθενών που έλαβαν βρογχοδιασταλτικό έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.^{13,17,184-186} Σε ανάλογα συμπεράσματα κατέληξε και μεταγενέστερη μελέτη σε νοσηλευόμενα βρέφη.¹⁸⁷ Σημειώνεται πως οι παραπάνω μετα-ανάλυσεις συμπεριέλαβαν μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε *per os* σαλβουταμόλη. Η χορήγηση του φαρμάκου μέσω αυτής της οδού, επίσης, δε φαίνεται να υπερέχει του εικονικού φαρμάκου ως προς τη διάρκεια των συμπτωμάτων και την πιθανότητα εισαγωγής στο Νοσοκομείο.

Ωστόσο, ορισμένοι ειδικοί προτείνουν δοκιμή των εισπνεόμενων β₂-αγωνιστών στο ΤΕΠ,^{12,15} ιδίως σε βρέφη >9 μηνών¹⁵ και σε εκείνα με ιστορικό εκζέματος ή οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, με σύγχρονη χορήγηση οξυγόνου και προσεκτική εκτίμηση της απάντησης στην αγωγή. Η προτεινόμενη δόση της *σαλβουταμόλης* με νεφελοποιητή είναι 2,5 mg (διαλύματα 2,5 mg ανά 2,5 ml και 5 mg ανά 2,5 ml). Προτιμάται η ανάμειξή της με φυσιολογικό ορό και η χορήγηση της ως διάλυμα συνολικού όγκου 3,5-4 ml, νεφελοποιούμενο με παροχή οξυγόνου 6-8 L/min. Πρέπει να προηγείται η αναρρόφηση των ρινικών εκκρίσεων του βρέφους και το αποτέλεσμα να ελέγχεται κλινικά και με παλμική οξυμετρία, 15-20 λεπτά μετά τη χορήγηση.^{183,188-191} Εάν διαπιστωθούν αντικειμενικά στοιχεία βελτίωσης (μείωση αριθμού αναπνοών, βελτίωση αναπνευστικής δυσχέρειας, αύξηση SpO₂), η χορήγηση μπορεί να επαναληφθεί κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού και ανάλογα με τις ανάγκες και την πορεία του κάθε βρέφους. Επί μη ανταπόκρισης στο βρογχοδιασταλτικό, η επαναχορήγησή του δεν έχει νόημα.¹⁵

Στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των β₂-αγωνιστών περιλαμβάνονται η ταχυκαρδία, ο τρόμος, η ανησυχία και η παροδική πτώση του SpO₂ που οφείλεται στην (επίσης παροδική) επιδείνωση της διαταραχής αερισμού-αιμάτωσης.^{188,189} Επίσης, οι β₂-αγωνιστές μπορεί να προκαλέσουν βράχυνση της διάρκειας της εκπνοής¹⁹⁰ –πιθανώς λόγω ελάττωσης του τόνου των λείων μυϊκών ινών και της επακόλουθης αποσταθεροποίησης του αεραγωγού– οδηγώντας έτσι σε μεταβολές του προτύπου της αναπνοής. Οι μεταβολές αυτές, σε

συνδυασμό με τις οφειλόμενες στο φάρμακο μεταβολές στην εγρήγορση του βρέφους,¹¹² μπορεί να εκληφθούν ως βελτίωση της αναπνευστικής δυσχέρειας χωρίς αυτό να εκφράζει και βελτίωση της μηχανικής του πνεύμονα.¹⁹¹

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, η παρούσα ομοφωνία δε συνιστά τη χορήγηση εισπνεόμενων ή *per os* β₂-αγωνιστών ως θεραπεία ρουτίνας για την αντιμετώπιση βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα ανεξαρτήτως επιπέδου φροντίδας (εξωνοσοκομειακής, ΤΕΠ, νοσηλείας στο Νοσοκομείο). Η χρήση τους είτε δοκιμαστικά, είτε επιλεκτικά (σε βρέφη >9 μηνών, με ιστορικό εκζέματος ή οικογενειακό ιστορικό ατοπίας), βασίζεται αποκλειστικά σε απόψεις ειδικών και στερείται τεκμηρίωσης.

Κύρια σημεία

- Δεν συνιστάται η χορήγηση εισπνεόμενων ή *per os* β₂-αγωνιστών ως θεραπεία ρουτίνας για την αντιμετώπιση βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα.
- Μπορούν να χορηγηθούν δοκιμαστικά στο ΤΕΠ σε επιλεγμένους ασθενείς, όπως σε βρέφη >9 μηνών ή σε βρέφη με ιστορικό εκζέματος ή οικογενειακό ιστορικό ατοπίας. Σε αυτή την περίπτωση:
 - Η χορήγηση μπορεί να επαναληφθεί μόνο εάν διαπιστωθούν αντικειμενικά στοιχεία βελτίωσης.
 - Επί μη ανταπόκρισης η επαναχορήγηση δεν έχει νόημα.
 - Η προτεινόμενη δόση είναι 2,5 mg *σαλβουταμόλης* με νεφελοποιητή.

7.4.1.2. Νεφελοποιημένη αδρεναλίνη

Η αδρεναλίνη (επινεφρίνη) διαθέτει εξίσου α- και β-αδρενεργική δράση και προκαλεί σύσπαση των προτριχοειδικών αρτηριολίων με συνέπεια την πτώση της ενδοτριχοειδικής πίεσης και τη συνακόλουθη ελάττωση του οιδήματος του τοιχώματος μέσω επαναρρόφησης του υγρού από το διάμεσο χώρο. Χορηγείται με νεφελοποιητή τόσο ως ρακεμικό διάλυμα (ρακεμική επινεφρίνη: ίση ποσότητα L- και D-στερεοϊσομερών επινεφρίνης, όπου η D-μορφή είναι βιολογικά ανενεργή – στην Ελλάδα διατίθεται σε συγκέντρωση 2,25%), όσο και ως διάλυμα αδρεναλίνης 1:1000 (1 mg/mL), στο οποίο περιέχεται μόνο το βιολογικά ενεργό L- στερεοϊσομερές του φαρμάκου. Παρά το γεγονός ότι το διάλυμα αυτό διατίθεται για ενδοφλέβια, ενδομυϊκή ή υποδόρια χορήγηση, σειρά μελετών καθώς και η ευρύτατη χρήση της νεφελοποιημένης L-αδρεναλίνης (ιδίως στην οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα) έχει δείξει ότι αυτή είναι εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής με τη ρακεμική επινεφρίνη.¹¹

Μία συστηματική ανασκόπηση 8 τυχαιοποιημένων μελετών (συνολικά 658 ασθενείς)¹⁸⁴ και μία μετα-ανάλυση 19 μελετών με ομάδα ελέγχου (2256 ασθενείς)¹⁹² έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της νεφελοποιημένης αδρεναλίνης στην οξεία βρογχιολίτιδα. Βρέθηκε ότι η χορήγησή της στο ΤΕΠ (9 μελέτες) ελαττώνει την πιθανότητα εισαγωγής στο Νοσοκομείο στις πρώτες 24 ώρες και βελτιώνει την κλινική βαθμολογία στα 60 και τα 120 λεπτά μετά τη λήψη του φαρμάκου. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των εισαγωγών 7 ημέρες μετά την επίσκεψη στο ΤΕΠ. Επίσης, δεν αναδείχθηκε διαφορά

στην αποτελεσματικότητα της αδρεναλίνης έναντι της σαλβουταμόλης στην πρόληψη εισαγωγής στο Νοσοκομείο στο πρώτο ή στο έβδομο 24ωρο. Σε μία υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη σε νοσηλευόμενα βρέφη που συνέκρινε τη χορήγηση νεφελοποιημένης αδρεναλίνης με εκείνη φυσιολογικού ορού, εκτός του ότι επιβεβαιώθηκε η αναποτελεσματικότητα της αδρεναλίνης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας στην υπο-ομάδα των βρεφών με σοβαρότερη νόσο που έλαβε το φάρμακο.¹⁹³ Παρομοίως, η μετα-ανάλυση των 3 μελετών που αφορούσαν σε νοσηλευόμενα βρέφη, η οποία συνέκρινε τη νεφελοποιημένη αδρεναλίνη με εικονικό φάρμακο, δεν ανέδειξε διαφορά στη διάρκεια της νοσηλείας. Από την άλλη μεριά, η σύγκριση νεφελοποιημένης αδρεναλίνης με σαλβουταμόλη σε νοσηλευόμενα βρέφη έδειξε υπεροχή της νεφελοποιημένης αδρεναλίνης ως προς τη διάρκεια της νοσηλείας. Ωστόσο, το εύρημα αυτό πρέπει να αξιολογηθεί με περίσκεψη, λαμβάνοντας υπ' όψιν τα αρνητικά ευρήματα της σύγκρισης της νεφελοποιημένης αδρεναλίνης με το εικονικό φάρμακο. Στην ίδια μετα-ανάλυση συμπεραίνεται ότι η χορήγηση επανειλημμένων δόσεων νεφελοποιημένης αδρεναλίνης σε νοσηλευόμενα βρέφη στερείται τεκμηρίωσης. Η αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης νεφελοποιημένης αδρεναλίνης και συστηματικών κορτικοστεροειδών στην οξεία βρογχιολίτιδα συζητείται στην ενότητα 7.4.5. Το εύρος της δοσολογίας της νεφελοποιημένης L-αδρεναλίνης στις διάφορες μελέτες κυμαίνεται από 1 mg έως 5 mg.^{184,192,193}

Στην παρούσα ομοφωνία η προτεινόμενη δοσολογία καθορίστηκε στα 3 mg (διάλυμα 1 mg/ml). Συνιστάται η ανάμειξή της με φυσιολογικό ορό (όσο το επιτρέπει η χορηγούμενη δόση) ώστε να χορηγείται ως διάλυμα συνολικού όγκου 4 ml, νεφελοποιούμενο με παροχή οξυγόνου 6-8 L/min. Η δοσολογία του διαλύματος ρακεμικής επινεφρίνης 2,25% είναι 0,05 ml/kg βάρους για ηλικίες κάτω των 4 ετών και 0,5 ml για μεγαλύτερα παιδιά. Πρέπει να προηγείται η αναρρόφηση των εκκρίσεων του βρέφους και το αποτέλεσμα να ελέγχεται κλινικά και με παλμική οξυμετρία. Η περαιτέρω χορήγηση θα πρέπει να εξατομικεύεται, εφόσον φυσικά διαπιστωθούν στοιχεία βελτίωσης (μείωση αριθμού αναπνοών, βελτίωση αναπνευστικής δυσχέρειας, αύξηση SpO₂) μετά την αρχική χορήγηση. Επί μη ανταπόκρισης του βρέφους στην αδρεναλίνη, η επαναχορήγησης της δεν έχει κανένα νόημα.¹⁵

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της νεφελοποιημένης αδρεναλίνης περιλαμβάνουν την ταχυκαρδία, την παροδική ωχρότητα και την ανησυχία.^{184,193} Σημειώνεται ότι μελέτες σε παιδιά με λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα έχουν δείξει ότι μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, όταν παρέλθει η διέγερση των α-υποδοχέων, τα συμπτώματα μπορεί να επανέλθουν εντονότερα (rebound).¹¹ Επομένως, συνιστάται η παρακολούθηση των βρεφών που έλαβαν νεφελοποιημένη αδρεναλίνη για 3-4 ώρες.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η νεφελοποιημένη αδρεναλίνη (ή η ρακεμική επινεφρίνη) δε φαίνεται να βραχύνει τη διάρκεια νοσηλείας, ότι η επίδρασή της στην αναπνευστική δυσχέρεια είναι περιορισμένη και ότι η χορήγησης της δεν είναι άμοιρη ανεπιθύμητων ενεργειών, αυτή δε συνιστάται ως θεραπεία ρουτίνας για την αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας. Μπορεί να δοκιμασθεί στο ΤΕΠ στην προσπάθεια να αποφευχθεί η εισαγωγή στο Νοσοκομείο, ενώ δεν έχει θέση στην αντιμετώπιση των νοσηλευόμενων βρεφών.

Κύρια σημεία

- Δεν συνιστάται η χορήγηση νεφελοποιημένης αδρεναλίνης (ή η ρακεμικής επινεφρίνης) ως θεραπεία ρουτίνας για την αντιμετώπιση βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα.
- Μπορεί αρχικά να δοκιμασθεί στο ΤΕΠ (προτεινόμενη δόση: 3 mg) στην προσπάθεια να αποφευχθεί η εισαγωγή στο Νοσοκομείο. Ωστόσο, δεν έχει θέση στην αντιμετώπιση των νοσηλευόμενων βρεφών.

7.4.2. Βρωμιούχο ιπρατρόπιο

Δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία ότι το βρωμιούχο ιπρατρόπιο βελτιώνει τους κλινικούς δείκτες, τον SpO_2 ή την πνευμονική λειτουργία βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα. Ένα άρθρο γνώμης –όχι κλινική μελέτη– δημοσιευμένο το 1983 από γνωστή ερευνητική ομάδα στο Nottingham του Ηνωμένου Βασιλείου, υποστήριξε τη χρήση του ιπρατροπίου στην οξεία βρογχιολίτιδα¹⁹⁴. Η δημοσίευση αυτή επηρέασε για πολλά χρόνια την πρακτική των παιδιατρών τόσο στο Ηνωμένο Βασίλειο, όσο και σε άλλες χώρες της Ευρώπης. Και τούτο, παρά το γεγονός ότι η ίδια ερευνητική ομάδα επανήλθε την ίδια χρονιά με τυχαioποιημένη διπλή τυφλή μελέτη με χρήση εικονικού φαρμάκου (66 ασθενείς), στην οποία δεν αναδείχθηκε κάποια ευεργετική επίδραση του βρωμιούχου ιπρατροπίου στο ρυθμό της κλινικής βελτίωσης των βρεφών.¹⁹⁵ Σε μία άλλη μελέτη παρατήρησης, στην οποία αξιολογήθηκε η πνευμονική λειτουργία σε 14 βρέφη με βρογχιολίτιδα πριν και μετά τη χορήγηση ιπρατροπίου, επίσης δεν αναδείχθηκε κάποια ευεργετική δράση του φαρμάκου.¹⁹⁶ Σε μία τυχαioποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου (89 ασθενείς) δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην κλινική βελτίωση των παιδιών που έλαβαν ιπρατρόπιο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο,¹⁹⁷ ενώ σύγκριση ιπρατροπίου και σαλβουταμόλης (χωρίς όμως ομάδα ελέγχου) δεν ανέδειξε υπεροχή κάποιου από τα δύο φάρμακα.¹⁹⁸ Μετα-ανάλυση 6 τυχαioποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου 321 βρεφών με συριγμό, υποσύνολο των οποίων είχε χαρακτηριστεί βρογχιολίτιδας, δεν υποστηρίζει την εκτεταμένη χρήση του φαρμάκου.¹⁹⁹ Μεταγενέστερη μελέτη 69 ασθενών, παρά κάποιες μικρές βελτιώσεις στην κλινική βαθμολογία και τον SpO_2 στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν ιπρατρόπιο ή σαλβουταμόλη έναντι της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο, έδειξε ότι τα βρογχοδιασταλτικά δεν επηρεάζουν το ρυθμό βελτίωσης ή τη διάρκεια νοσηλείας των βρεφών.²⁰⁰

Κύρια σημεία

- Τα υπάρχοντα δεδομένα δε συνηγορούν στη χρήση του βρωμιούχου ιπρατροπίου σε βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα.

7.4.3. Μεθυλξανθίνες

Υπάρχουν ελάχιστα και χαμηλής αξίας δημοσιευμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της αμινοφυλλίνης ή της θεοφυλλίνης στην οξεία βρογχιολίτιδα. Σε παλαιότερη αναδρομική

μελέτη 65 βρεφών <18 μηνών με διάγνωση πρώτου επεισοδίου βρογχιολίτιδας ή συριγμού, τα 31 έλαβαν θεοφυλλίνη εκτός της οποίας άλλης θεραπείας (κορτικοστεροειδή, εισπνεόμενα συμπαθομιμητικά βρογχοδιασταλτικά).²⁰¹ Παρά το γεγονός ότι τα βρέφη στα οποία χορηγήθηκε η θεοφυλλίνη ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (μέση ηλικία 9,4 μήνες έναντι 4,9 μηνών), δε διαπιστώθηκαν κλινικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Σε μελέτη παρατήρησης 15 βρεφών με βρογχιολίτιδα από RSV που χρειάσθηκαν διασωλήνωση, εκτός της άλλης αντιμετώπισης χρησιμοποιήθηκε και αμινοφυλλίνη με καλή έκβαση.²⁰² Τέλος, ανασκόπηση που περιέλαβε 3 άλλες ανασκοπήσεις (μία για την πρόληψη της διασωλήνωσης από άπνοια και δύο συστηματικές ανασκοπήσεις για την πρόληψη της άπνοιας σε πρόωρα βρέφη), καθώς και μία τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου για την πρόληψη της διασωλήνωσης λόγω άπνοιας και 2 δημοσιεύσεις που περιέγραψαν 3 συνολικά περιπτώσεις κατέληξε στο ότι, παρά το γεγονός ότι η αμινοφυλλίνη, η θεοφυλλίνη και ακόμη περισσότερο η καφεΐνη είναι αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση της άπνοιας της προωρότητας, ο ρόλος τους στην άπνοια από RSV δεν είναι γνωστός και χρειάζεται διερεύνηση.²⁰³

Κύρια σημεία

- Η αποτελεσματικότητα των μεθυλξανθινών (αμινοφυλλίνης ή θεοφυλλίνης) στην αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας δεν έχει επιβεβαιωθεί, επομένως η χρήση τους δεν συνιστάται.

7.4.4. Υπερτονικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου

Το νεφελοποιημένο υπερτονικό διάλυμα NaCl, που επίσης χρησιμοποιείται στη θεραπεία της κυστικής ίνωσης, έχει δοκιμασθεί και στην οξεία βρογχιολίτιδα σε συγκεντρώσεις 3-5%. Αν και δεν έχει διευκρινισθεί ο μηχανισμός δράσης του, υποτίθεται ότι δημιουργείται ωσμωτική κλίση υπέρ του αυλού των αεραγωγών με συνέπεια τη διακίνηση ύδατος προς τον ενδοαυλικό χώρο. Η μεταφορά αυτή ύδατος οδηγεί: α) στην ελάττωση του οιδήματος του τοιχώματος των αεραγωγών, β) στην ενυδάτωση του επιφανειακού στρώματος βλέννης (mucus layer) και του περικροσσώτου υγρού (periciliary liquid) του αυλού των βρογχιολίων, και γ) στην αύξηση της ρευστότητας της βλέννης. Επιπλέον, η εισπνοή υπερτονικού διαλύματος προκαλεί επαγωγή πτυέλων και βήχα που ίσως συμβάλλουν περαιτέρω στην ελάττωση της απόφραξης του αεραγωγού.²⁰⁴

Τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 4 τυχαιοποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου (254 ασθενείς: 189 νοσηλεύόμενοι και 65 στο ΤΕΠ) προέκυψαν ενθαρρυντικά για την αποτελεσματικότητα διαλύματος 3% NaCl στην οξεία βρογχιολίτιδα, αφού βρέθηκε ότι αυτό βραχύνει σημαντικά τη διάρκεια νοσηλείας και βελτιώνει την αναπνευστική δυσχέρεια, ιδίως στο ΤΕΠ.²⁰⁵ Μετά την μετα-ανάλυση αυτή έχουν δημοσιευθεί 3 επιπλέον τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου. Σε όλες χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός νεφελοποιημένου υπερτονικού διαλύματος NaCl και αδρεναλίνης στο ΤΕΠ.²⁰⁶⁻²⁰⁸ Οι δύο πρώτες αφορούν σε βρέφη με ήπια βρογχιολίτιδα και δεν ανέδειξαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα του υπερτονικού διαλύματος σε σχέση με το φυσιολογικό ορό ως προς τη βελτίωση της αναπνευστικής δυσχέρειας και του SpO₂.^{206,207} Σημειώνεται ότι στη μελέτη των Anil και

συν.²⁰⁷ χρησιμοποιήθηκε διάλυμα συνολικού όγκου 8 ml για κάθε νεφελοποίηση, δηλαδή σημαντική ποσότητα NaCl και στις 2 ομάδες. Ωστόσο, ο φυσιολογικός ορός μάλλον δεν αποτελεί δόκιμο εικονικό φάρμακο, αφού επαρκής ποσότητα NaCl μπορεί να αποκαταστήσει την ενυδάτωση και τη ρευστότητα της βλέννης και να αυξήσει το περικροσσωτό υγρό. Στην τρίτη μελέτη, των Al-Ansari και συν.,²⁰⁸ βρέθηκε υπεροχή του διαλύματος NaCl συγκέντρωσης 5% (αλλά όχι του 3%) στη βελτίωση της αναπνευστικής δυσχέρειας και του SpO₂ έναντι του φυσιολογικού ορού.

Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση υπερτονικού NaCl, αλλά η εμπειρία για την ασφάλειά του είναι περιορισμένη. Εξαιτίας της πιθανότητας βρογχοσπασμού επί ύπαρξης βρογχικής υπεραπαντητικότητας, ίσως είναι προτιμότερη η συγχορήγηση του με νεφελωποιημένη αδρεναλίνη (ή σαλβουταμόλη). Εξάλλου, η αδρεναλίνη, θεωρητικά, μπορεί να έχει αθροιστική ή και συνεργική δράση με το υπερτονικό διάλυμα σε ότι αφορά το οίδημα του τοιχώματος των βρογχιολίων.

Επομένως, παρά τα θετικά ευρήματα των μελετών, η χρησιμοποίηση υπερτονικού διαλύματος NaCl δε διαθέτει προς το παρόν επαρκή τεκμηρίωση και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην οξεία βρογχιολίτιδα ως θεραπεία ρουτίνας ανεξαρτήτως επιπέδου νοσηλείας. Το υπερτονικό NaCl μπορεί να χορηγηθεί επιλεκτικά σε κάποια βρέφη –κατά προτίμηση σε συνδυασμό με νεφελωποιημένη αδρεναλίνη– κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού. Είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται στα πλαίσια καλά σχεδιασμένων τυχαιοποιημένων μελετών που επιχειρούν να απαντήσουν σε συγκεκριμένα κλινικά ερωτήματα. Ο αναγκαίος όγκος και η τονικότητα του NaCl χρειάζεται να διευκρινισθούν. Ας σημειωθεί ότι η εμπειρία για τη χρησιμοποίηση διαφόρων φαρμάκων στην οξεία βρογχιολίτιδα (π.χ. β₂-αγωνιστές, ιπρατρόπιο, κορτικοστεροειδή) δείχνει ότι εφόσον γενικευθεί η χρήση τους, κατόπιν δύσκολα μεταβάλλεται η ιατρική πρακτική, ακόμη και όταν έχει πλέον τεκμηριωθεί η αναποτελεσματικότητά τους.

Κύρια σημεία

- Παρά τα θετικά ευρήματα σειράς μελετών, η χρησιμοποίηση υπερτονικού διαλύματος NaCl στην οξεία βρογχιολίτιδα δε διαθέτει προς το παρόν επαρκή τεκμηρίωση και δεν μπορεί να συσταθεί ως θεραπεία ρουτίνας.
- Μπορεί να χορηγηθεί επιλεκτικά κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού. Ο αναγκαίος όγκος και η τονικότητα του διαλύματος δεν έχουν διευκρινισθεί.

7.4.5. Συστηματικά και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή

Η αντιφλεγμονώδης δράση των κορτικοστεροειδών έχει προσελκύσει επί δεκαετίες το ενδιαφέρον των ερευνητών για τον πιθανό ρόλο τους στην οξεία βρογχιολίτιδα. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα παλαιότερων μελετών έχουν αμφισβητηθεί είτε λόγω προβλημάτων σχεδιασμού είτε από τα αποτελέσματα μεταγενέστερων καλά σχεδιασμένων μελετών.

Υπάρχουν τέσσερις συστηματικές ανασκοπήσεις/μετα-ανασκοπήσεις για την αποτελεσματικότητα των κορτικοστεροειδών κατά την οξεία νόσο.^{176,184,209,210} Η παλαιότερη αφορά

σε 16 τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου ασθενών υπό μηχανική υποστήριξη στη ΜΕΘ.¹⁷⁶ Στη μετα-ανάλυση αυτή 3 μελέτες (συνολικά 137 ασθενείς) διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της *per os* ή της ενδοφλέβιας χρήσης των κορτικοστεροειδών. Καμία από τις 3 μελέτες ούτε η μετα-ανάλυσή τους δεν ανέδειξαν διαφορά στη διάρκεια του μηχανικού αερισμού μεταξύ της ομάδας που έλαβε κορτικοστεροειδές και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ενώ δεν υπήρξαν διαφορές και στη διάρκεια της νοσηλείας σε δύο από τις μελέτες οι οποίες διερεύνησαν και αυτήν την παράμετρο.

Η δεύτερη συστηματική ανασκόπηση περιέλαβε 7 τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου συστηματικής χορήγησης κορτικοστεροειδούς (420 ασθενείς) και 6 μελέτες εισπνεόμενων (492 ασθενείς) κορτικοστεροειδών.¹⁸⁴ Η συζήτηση των αποτελεσμάτων και των μελετών αυτών οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση των κορτικοστεροειδών *per os*, παρεντερικά ή σε εισπνοές δεν έχει κλινική επίδραση στην οξεία νόσο.

Η τρίτη, πρόσφατη, μετα-ανάλυση που διερεύνησε τη δράση τόσο των συστηματικών, όσο και των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στην οξεία νόσο (17 μελέτες, 2596 ασθενείς) δε βρήκε διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν εισαγωγή στο Νοσοκομείο 24 ώρες και 7 ημέρες μετά τη χορήγηση κορτικοστεροειδούς στο ΤΕΠ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ούτε και στη διάρκεια παραμονής στο Νοσοκομείο.²⁰⁹ Στη μετα-ανάλυση αυτή συμπεραίνεται ότι τα κορτικοστεροειδή δεν έχουν κλινικό ρόλο στην οξεία βρογχιολίτιδα. Ωστόσο, αξίζει αναφορά στα αποτελέσματα δύο καλά σχεδιασμένων μελετών που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση. Η πρώτη περιέλαβε 600 ασθενείς στο ΤΕΠ και δεν ανέδειξε υπεροχή της εφάπαξ δόσης 1 mg/kg δεξαμεθαζόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου στην πιθανότητα εισαγωγής στο Νοσοκομείο και στην κλινική βαθμολογία της αναπνευστικής δυσχέρειας καθώς και σε πιο μακροπρόθεσμες παραμέτρους (διάρκεια νοσηλείας, επιπλέον επισκέψεις στο γιατρό, αριθμός νοσηλείων) ή ανεπιθύμητες ενέργειες.²¹¹ Στη δεύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη 800 βρεφών με ομάδα ελέγχου στο ΤΕΠ, οι ασθενείς μοιράστηκαν σε 4 ομάδες: α) αρχική δόση *per os* δεξαμεθαζόνης 1 mg/kg και 5 επιπλέον ημερήσιες δόσεις 0,6 mg/kg σε συνδυασμό με νεφελοποιημένη αδρεναλίνη (3 mg), β) ίδια με την προηγούμενη ομάδα δόση δεξαμεθαζόνης και εικονικό εκνέφωμα, γ) νεφελοποιημένη αδρεναλίνη και *per os* εικονικό φάρμακο και δ) εικονικό φάρμακο *per os* και εικονικό εκνέφωμα.²¹² Η ανάλυση των αποτελεσμάτων –χωρίς όμως διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις– έδειξε ότι μόνο στην ομάδα που έλαβε την υψηλή δόση *per os* δεξαμεθαζόνης σε συνδυασμό με νεφελοποιημένη αδρεναλίνη παρατηρήθηκε ελάττωση του ποσοστού των εισαγωγών των βρεφών στην πρώτη εβδομάδα. Σημειώνεται ότι όταν τα αποτελέσματα διορθώθηκαν ως προς τους άλλους παράγοντες, τα παραπάνω ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν. Στη μελέτη αυτή υπολογίστηκε ότι για κάθε 11 ασθενείς που θεραπεύονται με το συνδυασμό πολύ υψηλής δόσης δεξαμεθαζόνης και εισπνεόμενης αδρεναλίνης επιτυγχάνεται η αποφυγή μίας εισαγωγής για οξεία βρογχιολίτιδα, ενώ δε βρέθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες βραχυπρόθεσμα. Οικονομική ανάλυση των ευρημάτων της μελέτης έδειξε ότι ο συνδυασμός *per os* δεξαμεθαζόνης και νεφελοποιημένης αδρεναλίνης διαθέτει την καλύτερη σχέση κόστους/οφέλους στην αντιμετώπιση της νόσου.²¹³

Η τέταρτη και πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση εστιάσθηκε στην αποτελεσματικότητα των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων και των κορτικοστεροειδών, μόνων ή σε συνδυασμό, στην οξεία βρογχιολίτιδα (48 μελέτες, 4897 ασθενείς, 13 συγκρίσεις).²¹⁰ Στη μετα-ανάλυση αυτή συμπεραίνεται ότι η νεφελοποιημένη αδρεναλίνη ελαττώνει την πιθανότητα εισαγωγής στο πρώτο 24ωρο μετά τη χορήγησή της στο ΤΕΠ και γίνεται ιδιαίτερη αναφορά

στα αποτελέσματα του συνδυασμού δεξαμεθαζόνης/αδρεναλίνης της προαναφερθείσας μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης.²¹²

Πρέπει να τονισθεί ότι οι μελέτες για την αποτελεσματικότητα των κορτικοστεροειδών δε μπορούν να αξιολογήσουν επαρκώς τις σπάνιες –αλλά δυνητικά σοβαρές– και πολύ περισσότερο τις απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών περιλαμβάνουν καταστολή των επινεφριδίων καθώς και διαταραχές στην εξέλιξη του εγκεφάλου, στην αύξηση του ύψους ή στην ανάπτυξη του πνεύμονα των νεαρών βρεφών.^{184,214}

Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή δε φαίνεται να έχουν κάποιο κλινικά σημαντικό θετικό αποτέλεσμα στην οξεία νόσο.^{184,209,210} Μετα-ανάλυση 5 μελετών (374 ασθενείς) διερεύνησε την αποτελεσματικότητα των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στην πρόληψη του μεταβρογχιολιτιδικού συριγμού όταν αυτά χορηγούνται στην οξεία βρογχιολίτιδα.²¹⁵ Αν και ο αριθμός των ασθενών που αναλύθηκαν ήταν μικρός και η δυνατότητα συνολικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων αποδείχθηκε εξαιρετικά περιορισμένη λόγω της ποικιλίας στη μεθοδολογία των μελετών, εντούτοις δεν αναδείχθηκε κάποια ευεργετική επίδραση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε ότι αφορά το ερευνητικό ερώτημα της μετα-ανάλυσης. Νεότερη υψηλής ποιότητας μελέτη 243 βρεφών που νοσηλεύθηκαν για οξεία βρογχιολίτιδα και τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα 200 mcg εισπνεόμενης μπεκλομεθαζόνης HFA 2 φορές την ημέρα ή εικονικού φαρμάκου επί 3 μήνες δεν ανέδειξε διαφορές στον αριθμό των ημερών χωρίς συριγμό και στο ποσοστό των βρεφών με συριγμό στις δύο ομάδες. Ωστόσο, στο υποσύνολο των βρεφών που δε χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό υπήρξε ελάττωση κατά 32% του αριθμού των ημερών με συριγμό στην ομάδα που έλαβε εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές σε σχέση με εκείνη του εικονικού φαρμάκου, ιδίως κατά τους πρώτους 6 μήνες της παρακολούθησης.²¹⁶ Οι ερευνητές συμπέραναν ότι τα ευρήματα της μελέτης δε δικαιολογούν τη χρήση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών για την πρόληψη του μεταβρογχιολιτιδικού συριγμού. Σημειώνεται ότι σε δύο παλαιότερες μελέτες βρέθηκε ότι βρέφη που έλαβαν εισπνεόμενη βουδεσονίδη είχαν περισσότερες επανεισαγωγές στο Νοσοκομείο στους 6 μήνες²¹⁷ ή επιδείνωση του βήχα και του συριγμού στο πρώτο έτος της παρακολούθησης.²¹⁸ Αν και τα ευρήματα πιθανότατα οφείλονται σε τύπου-1 στατιστικό σφάλμα, έχει εκφρασθεί ανησυχία για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στις πολύ μικρές ηλικίες.¹⁸⁴

Επομένως, τα συστηματικά και τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή δεν έχουν θέση ως θεραπεία ρουτίνας στην αντιμετώπιση των βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα ανεξαρτήτως επιπέδου φροντίδας. Η μέτρια αποτελεσματικότητα που ίσως προσφέρει ο συνδυασμός πολύ υψηλής δόσης *per os* δεξαμεθαζόνης με νεφελοποιημένη αδρεναλίνη στο ΤΕΠ στην πρόληψη της εισαγωγής στο Νοσοκομείο (εύρημα μίας μόνο μελέτης) δε μεταβάλλει την παραπάνω οδηγία.

Κύρια σημεία

- Τα συστηματικά και τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή δεν έχουν θέση ως θεραπεία ρουτίνας στην αντιμετώπιση των βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα ανεξαρτήτως επιπέδου φροντίδας.

7.4.6. Ριμπαβιρίνη

Η ριμπαβιρίνη είναι μόριο ανάλογο της γουανοσίνης με *in vitro* αντι-ιική δράση έναντι του RSV. Ωστόσο, τον αρχικό ενθουσιασμό για τη δραστικότητα της εισπνεόμενης ριμπαβιρίνης έναντι του ιού διαδέχθηκε ο σκεπτικισμός για την αποτελεσματικότητά της, την ασφάλεια για τους ασθενείς και το προσωπικό που φροντίζει το βρέφος και το κόστος του φαρμάκου.¹¹

Μία συστηματική ανασκόπηση περιέλαβε 10 μελέτες χαμηλής γενικά ποιότητας με συνολικά 320 ασθενείς.¹⁸⁴ Σε 5 μελέτες διερευνήθηκαν η διάρκεια νοσηλείας, η διάρκεια εντατικότερης νοσηλείας και η συνολική διάρκεια της νόσου. Στις 4 από αυτές δε βρέθηκαν διαφορές στη διάρκεια της εντατικότερης καθώς και της συνολικής νοσηλείας ή στη διάρκεια των συμπτωμάτων μεταξύ της ομάδας που έλαβε ριμπαβιρίνη και εκείνης που έλαβε το εικονικό φάρμακο. Η μόνη μελέτη που έδειξε υπεροχή της ριμπαβιρίνης χρησιμοποίησε ως εικονικό φάρμακο αποστειρωμένο νερό, το οποίο (ως έντονα υποτονικό διάλυμα) μπορεί να προκαλέσει βρογχοσύσπαση, αναδεικνύοντας έτσι τη ριμπαβιρίνη ως αποτελεσματική θεραπεία.^{219,220} Οι 6 μελέτες που διερεύνησαν δευτερεύουσες παραμέτρους, όπως ο βήχας, ο συριγμός και η σίτιση του βρέφους, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η όποια υπεροχή του φαρμάκου είναι παροδική, ενώ τα αποτελέσματά τους ήταν αντικρουόμενα.¹⁸⁴

Μετα-ανάλυση 12 μελετών έδειξε ότι η ριμπαβιρίνη ελαττώνει τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού αλλά όχι των ημερών νοσηλείας (3 μελέτες, 104 ασθενείς), ενώ δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ριμπαβιρίνης και εικονικού φαρμάκου ως προς τη θνητότητα (4 μελέτες, 158 ασθενείς), τη διάρκεια νοσηλείας (3 μελέτες, 116 ασθενείς) καθώς και την πιθανότητα αναπνευστικής επιδείνωσης, την απώτερη πνευμονική λειτουργία και την πιθανότητα εκδήλωσης συριγμού των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο.²²¹ Ωστόσο, η ισχύς των επιμέρους μετα-αναλύσεων ήταν χαμηλή.

Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη νοσηλεύομενων βρεφών με βρογχιολίτιδα διερευνήθηκε η επίδραση της ριμπαβιρίνης στην εκδήλωση συριγμού 6 περίπου χρόνια αργότερα.²²² Βρέθηκε ότι η συνολική επίπτωση του άσθματος ή του υποτροπιάζοντος συριγμού καθώς και η ευαισθητοποίηση σε αεροαλλεργιογόνα ήταν χαμηλότερη στα βρέφη που έλαβαν ριμπαβιρίνη.

Σήμερα, γίνεται χρήση του φαρμάκου από ορισμένους ειδικούς σε επιλεγμένα περιστατικά υπό ανοσοκαταστολή μετά από μεταμόσχευση ή με υποκείμενη καρδιοαναπνευστική νόσο.^{1,5} Η εισπνεόμενη ριμπαβιρίνη δε διατίθεται στην Ελλάδα.

7.4.7. Ειδική RSV ανοσοσφαιρίνη

Μία πρώτη συστηματική ανασκόπηση 2 τυχαιοποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου (η μία σε 101 προηγουμένων υγιή βρέφη και η δεύτερη σε 107 βρέφη υψηλού κινδύνου)¹³ δεν ανέδειξε κάποια ευεργετική επίδραση της ειδικής RSV ανοσοσφαιρίνης (RSV-IVIG) έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές παρουσίαζαν σημαντικά προβλήματα: η μεν πρώτη ισχύος για την ανάδειξη διαφορών, ενώ στη δεύτερη οι ασθενείς της ομάδας που έλαβε RSV-IVIG έπασχαν κατά τη στρατολόγησή τους από σοβαρότερη νόσο σε σχέση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μία πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση 4 συνολικά τυχαιοποιημένων μελετών (300 ασθενείς)²²³ που διερεύνησε τη χορήγηση τόσο της RSV-IVIG, όσο και του εξανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του RSV (palivizumab), δεν ανέδειξε διαφορά στην ανάγκη χορήγησης οξυγόνου ή στην ανάγκη νοσηλείας, στην

πνευμονική λειτουργία, στη διάρκεια μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, στη θνητότητα και στην ανάγκη επανεισαγωγής στο Νοσοκομείο μεταξύ της ομάδας που έλαβε την ειδική ανοσοσφαιρίνη και εκείνης του εικονικού φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της ανοσοσφαιρίνης.

Συμπεραίνεται ότι, λόγω απουσίας τεκμηρίωσης της αποτελεσματικότητάς της, η ειδική ανοσοσφαιρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία ρουτίνας στην οξεία βρογχιολίτιδα. Η επιλεκτική χορήγηση RSV-IVIG, πιθανώς σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, σε ειδικές περιπτώσεις (π.χ. μεταμοσχευμένοι ασθενείς υπό ανοσοκαταστολή), επαφίεται στον ειδικό γιατρό.¹¹

Κύρια σημεία

- Η αποτελεσματικότητα τόσο της ριμπαβιρίνης, όσο και της ειδικής ανοσοσφαιρίνης δεν έχει επιβεβαιωθεί. Η χρήση τους περιορίζεται σε επιλεγμένα περιστατικά με ανοσοκαταστολή.
- Η εισπνεόμενη ριμπαβιρίνη δε διατίθεται στην Ελλάδα

7.4.8. Αντιβιοτικά

Η μικροβιακή επιλοίμωξη είναι σπάνια (<1%) σε βρέφη που νοσηλεύονται με νόσο του κατώτερου αναπνευστικού από RSV.^{100,224-226} Η οξεία μέση ωτίτιδα αποτελεί συνηθισμένη κλινική εκδήλωση του RSV και ανευρίσκεται στα μισά περίπου βρέφη που νοσηλεύονται με οξεία βρογχιολίτιδα.²²⁷ Ωστόσο, η κλινική πορεία των βρεφών με ωτίτιδα δε διαφέρει από εκείνη των υπολοίπων.²²⁷

Σε παλαιότερη προοπτική τυχαιοποιημένη ανοικτή μελέτη για την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών σε 138 βρέφη που νοσηλεύονταν για οξεία βρογχιολίτιδα δε βρέθηκε κάποια ευεργετική επίδραση στην ομάδα που έλαβε το αντιβιοτικό.²²⁸ Νεότερη συστηματική ανασκόπηση, που περιέλαβε 5 τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου (συνολικά 543 βρέφη), δεν ανέδειξε κάποιο ευεργετικό αποτέλεσμα της χορήγησης αντιβιοτικών ως προς τη διάρκεια της νοσηλείας έναντι του εικονικού φαρμάκου.²²⁹ Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι συχνότητα σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης (βακτηραιμία, βακτηριακή μηνιγγίτιδα, ουρολοίμωξη, βακτηριακή γαστρεντερίτιδα) σε βρέφη που νοσηλεύονται με οξεία βρογχιολίτιδα είναι γενικά χαμηλή^{100,224-226} και πάντως χαμηλότερη εκείνης παιδιών με πυρετό χωρίς λοίμωξη με RSV (7% έναντι 12,5%).¹⁰⁰ Ωστόσο, η συχνότητα ανεύρεσης θετικής καλλιέργειας ούρων (ουρολοίμωξη ή βακτηριουρία) σε βρέφη με RSV έχει βρεθεί ότι μπορεί να είναι αρκετά υψηλή (έως 12%).^{100,224}

Οι μακρολίδες κλαριθρομυκίνη και αζιθρομυκίνη, λόγω της αντιφλεγμονώδους (εκτός της αντιβιοτικής) δράσης τους, έχουν δοκιμασθεί τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία της οξείας βρογχιολίτιδας. Μία πρώτη, μικρή, τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου (21 ασθενείς), που περιλήφθηκε στην προαναφερθείσα μετα-ανάλυση, έδωσε θετικά αποτελέσματα σε ότι αφορά τη διάρκεια νοσηλείας και την πιθανότητα επανεισαγωγής κατά τους 6 μήνες παρακολούθησης.²³⁰ Ωστόσο, τα αποτελέσματά της αμφισβητήθηκαν και στη συνέχεια δεν επικυρώθηκαν σε ανάλογη μεγαλύτερη μελέτη (71 ασθενείς) με αζιθρομυκίνη.²³¹

Έχει σχεδιασθεί και έχει ήδη δρομολογηθεί μελέτη με αζιθρομυκίνη που θα επιχειρήσει να απαντήσει στο ίδιο ερευνητικό αυτό ερώτημα (προϋπολογισμένος αριθμός στρατολόγησης 200 ασθενείς).²³² Ανεξάρτητα από τα ευρήματα των μελετών για την όποια πιθανή δράση των μακρολιδών στην οξεία βρογχιολίτιδα, οι μελλοντικές οδηγίες για τη χρήση τους οφείλουν να λάβουν σοβαρά υπόψη τη σημαντική αύξηση της ανθεκτικότητας του πυογόνου στρεπτόκοκκου και του πνευμονιόκοκκου στην περίπτωση επέκτασης χρήσης τους.

Επομένως, η διερεύνηση για βακτηριακή λοίμωξη και η χορήγηση αντιβιοτικών δε συνιστούν αντιμετώπιση ρουτίνας των βρεφών με τυπική οξεία βρογχιολίτιδα ανεξαρτήτως επιπέδου νοσηλείας. Ωστόσο, πρέπει να εξετάζεται η χρήση τους σε βρέφη κάτω των 2 μηνών με πυρετό και σε όλα τα βρέφη με υποψία βακτηριακής λοίμωξης.

Κύρια σημεία

- Η χορήγηση αντιβιοτικών δεν συνιστάται σε βρέφη με τυπική οξεία βρογχιολίτιδα ανεξαρτήτως επιπέδου νοσηλείας.
- Η χρήση τους πρέπει να εξετάζεται μετά την κατάλληλη διερεύνηση σε βρέφη κάτω των 2 μηνών με πυρετό και σε όλα τα βρέφη με υποψία βακτηριακής λοίμωξης.

7.4.9. Μοντελουκάστη

Η αποτελεσματικότητα της μοντελουκάστης στη βράχυνση του χρόνου νοσηλείας και στη βελτίωση των συμπτωμάτων των βρεφών που νοσηλεύονται με οξεία βρογχιολίτιδα έχει δοκιμασθεί σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου.^{233,234} Στην πρώτη μελέτη (53 ασθενείς), η χορήγηση της μοντελουκάστης δεν ελάττωσε το χρόνο νοσηλείας και δε βελτίωσε την κλινική βαθμολογία των ασθενών.²³³ Αντίθετα, στη δεύτερη (85 ασθενείς) παρατηρήθηκε βράχυνση της διάρκειας νοσηλείας και βελτίωση της κλινικής βαθμολογίας στο πρώτο 24ωρο.²³⁴

Η αποτελεσματικότητα της μοντελουκάστης στην πρόληψη των μεταβρογχιολιτιδικών συμπτωμάτων βρεφών που νοσηλεύθηκαν για οξεία βρογχιολίτιδα έχει διερευνηθεί σε τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου.²³⁵⁻²³⁸ Σε πιλοτική μελέτη 116 ασθενών (ηλικία 3-36 μήνες) βρέθηκε ότι η μοντελουκάστη, χορηγούμενη εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων για 12 εβδομάδες, ελάττωσε σημαντικά το ποσοστό των ημερών με συμπτώματα και οδήγησε στην καθυστέρηση της εκδήλωσης παροξυσμών στο διάστημα της χορήγησης του φαρμάκου.²³⁵ Ωστόσο, μεγάλη πολυκεντρική μελέτη (979 ασθενείς ηλικίας 3-24 μηνών) από την ίδια ερευνητική ομάδα δεν επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της προηγούμενης στις 4 ή στις 20 εβδομάδες παρακολούθησης και δεν ανέδειξε κάποια υπεροχή της μοντελουκάστης έναντι του εικονικού φαρμάκου.²³⁶ Δύο επιπλέον μελέτες, με το ίδιο με τις προηγούμενες ερευνητικό ερώτημα, επίσης κατέληξαν σε αντιφατικά αποτελέσματα.^{237,238} Η πρώτη (58 ασθενείς που έλαβαν αγωγή επί 3 μήνες και παρακολούθηθηκαν επί 12 μήνες) δε βρήκε διαφορά στον αριθμό των παροξυσμών και στα συμπτώματα μεταξύ της μοντελουκάστης και του εικονικού φαρμάκου,²³⁷ ενώ η δεύτερη (200 ασθενείς που έλαβαν αγωγή επί 3 μήνες και παρακολούθηθηκαν επί 12 μήνες) ανέδειξε σημαντικά μικρότερο συνολικό αριθμό επεισοδίων συριγμού στην ομάδα που έλαβε μοντελουκάστη.²³⁸

Εν όψει των αντιφατικών αποτελεσμάτων των μελετών, δεν πρέπει προς το παρόν να θεωρείται ως δεδομένη οποιαδήποτε ευεργετική επίδραση της μοντελουκάστης σε βρέφη που νοσηλεύονται με οξεία βρογχιολίτιδα ή στην πρόληψη των μεταβρογχιολιτιδικών συμπτωμάτων (βήχας, συριγμός). Επίσης, δεν έχει προς το παρόν αναγνωρισθεί κάποια υπο-ομάδα βρεφών (π.χ. βρέφη με ατοπία) τα οποία ωφελούνται από την αγωγή αυτή. Με βάση τα μέχρι σήμερα δεδομένα, δε συνιστάται η έναρξη αγωγής με μοντελουκάστη σε βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα.

Κύρια σημεία

- Η αποτελεσματικότητα της μοντελουκάστης δεν έχει επιβεβαιωθεί, επομένως δεν συνιστάται η χρήση της για την αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας ή για την πρόληψη των μεταβρογχιολιτιδικών συμπτωμάτων.

7.4.10. Αντιπυρετικά – Καταστολή

Τα *αντιπυρετικά* δεν αποτελούν ειδική θεραπεία για τη βρογχιολίτιδα. Ωστόσο, τόσο η παρακεταμόλη, όσο και η ιβουπροφένη είναι ασφαλή φάρμακα²³⁹ και η αντιπυρετική τους δράση μπορεί να συμβάλει στην ελάττωση της ευερεθιστότητας των βρεφών. Είναι απαραίτητο να γίνεται προσεκτική εκτίμηση για άλλα πιθανά αίτια πυρετού και/ή ανησυχίας ή ευερεθιστότητας (π.χ. βακτηριακή λοίμωξη, υποξαιμία κ.λπ.) και αυτά να αντιμετωπίζονται αναλόγως.¹⁵

Έχει δειχθεί ότι η *ένυδρη χλωράλη* σε δόσεις 70-100 mg/kg μπορεί να προκαλέσει καταστολή της αναπνοής και υποξαιμία.²⁴⁰ Η χορήγηση καταστολής αντενδείκνυται σε βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα –όπως εξάλλου και σε κάθε ασθενή με αναπνευστική δυσχέρεια– με εξαίρεση την περίπτωση διασωλήνωσης και μηχανικού αερισμού.¹¹

7.4.11. Αποσυμφορητικά – Αντιβηχικά

Η πρόταση άρθρου σύνταξης δεσπόζοντος περιοδικού για πρώιμη χρήση ρινικού αποσυμφορητικού²⁴¹ συνοδεύθηκε από σκεπτικισμό εκ μέρους της παιδιατρικής κοινότητας.²⁴² Μία πρώτη μικρή (41 ασθενείς) τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα εικονικού φαρμάκου που ακολούθησε δεν ανέδειξε κάποια βραχυπρόθεσμη υπεροχή του τοπικού αποσυμφορητικού σε κλινικούς δείκτες νοσηλευόμενων βρεφών με βρογχιολίτιδα.²⁴³ Νεότερη μελέτη (65 ασθενείς) που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα ρινικού αποσυμφορητικού με εκείνη εισπνεόμενης αδρεναλίνης (δε συμπεριλήφθηκε ομάδα εικονικού φαρμάκου) σε νοσηλευόμενα βρέφη επίσης δεν ανέδειξε διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.²⁴⁴ Παρά το συμπέρασμα των συγγραφέων της τελευταίας αυτής μελέτης, ότι η ισοδύναμη δράση των δύο φαρμάκων συνηγορεί υπέρ της αποτελεσματικότητας του τοπικού αποσυμφορητικού, η έλλειψη αποτελεσματικότητας της εισπνεόμενης αδρεναλίνης στα βρέφη που νοσηλεύονται με οξεία βρογχιολίτιδα (βλ. ενότητα 7.4.1.2) μάλλον οδηγεί στο αντίθετο συμπέρασμα.

Δεν υπάρχουν μελέτες για την *per os* χρήση αντιβηχικών, αποχρεμπτικών και αποσυμφορητικών, οπότε τα φάρμακα αυτά δε συνιστώνται στην οξεία βρογχιολίτιδα.¹⁵

Κύρια σημεία

- Η χρήση αντιβηχικών, αποχρεμπτικών και αποσυμφορητικών δεν έχει θέση στην αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας.

7.4.12. Άλλα φάρμακα

Οι πρωτεΐνες SP-A και SP-D του *επιφανειοδραστικού παράγοντα* και οι υποδοχείς τους (TLR-2 TLR-4) φαίνεται ότι συμμετέχουν στη μη ειδική ανοσία έναντι του RSV και στην παθογένεια της φλεγμονής που προκαλείται από τη λοίμωξη με τον ιό, ενώ έχουν περιγραφεί μεταβολές στο περιεχόμενο και στη σύνθεση του επιφανειοδραστικού παράγοντα κατά τη διαδρομή της οξείας βρογχιολίτιδας.²⁴⁵ Εξάλλου, είναι γνωστός ο ρόλος του επιφανειοδραστικού παράγοντα στη θεραπεία του συνδρόμου αναπνευστικής ανεπάρκειας των προώρων (RDS) και του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) που αποτελεί σπάνια εκδήλωση λοίμωξης από RSV.^{176,245} Μετα-ανάλυση 3 τυχαιοποιημένων μελετών (79 ασθενείς) με ομάδα ελέγχου²⁴⁶ ανέδειξε στατιστικά σημαντική βράχυνση της διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ των βρεφών που έλαβαν επιφανειοδραστικό παράγοντα, αλλά όχι της διάρκειας του μηχανικού αερισμού ή της συνολικής νοσηλείας. Επίσης, υπήρξαν και κάποια βραχυπρόθεσμα ευνοϊκά αποτελέσματα του φαρμάκου σε παραμέτρους της μηχανικής του πνεύμονα και της ανταλλαγής των αερίων. Αν και ο επιφανειοδραστικός παράγοντας μπορεί να δοκιμασθεί επιλεκτικά σε βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα υπό μηχανική υποστήριξη, η αποτελεσματικότητά του στη σοβαρή οξεία βρογχιολίτιδα βρίσκεται προς το παρόν υπό διερεύνηση. Λαμβάνοντας υπόψη το ρόλο των πρωτεϊνών SP-A και SP-D του επιφανειοδραστικού παράγοντα στη μη ειδική ανοσία έναντι του RSV, ίσως ο μελλοντικός εμπλουτισμός των κυκλοφορούντων σκευασμάτων –που περιέχουν μόνο πρωτεΐνες SP-B και SP-C– να συμβάλει στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας αυτής της θεραπευτικής επιλογής.

Η αποτελεσματική βλεννολυτική δράση της *ανασυνδυασμένης δεσοξυριβονουκλεάσης (rDNAse)* στην κυστική ίνωση, που επίσης χαρακτηρίζεται από ουδετεροφιλική φλεγμονή, οδήγησε στη δοκιμή του φαρμάκου και στην οξεία βρογχιολίτιδα.²⁴⁷ Παρά το γεγονός ότι αρχικά δειχθηκε ακτινογραφική βελτίωση στην ομάδα που έλαβε το φάρμακο (τυχαιοποιημένη μελέτη 75 ασθενών με ομάδα ελέγχου),²⁴⁷ νεότερη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη 225 ασθενών με ομάδα ελέγχου δεν ανέδειξε υπεροχή της rDNAse σε ότι αφορά τη διάρκεια νοσηλείας και τις ανάγκες σε οξυγόνο συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.²⁴⁸

Ο πιθανός ρόλος της *ιντερφερόνης α-2Α (IFN-α-2Α)* στην παθογένεση της οξείας βρογχιολίτιδας οδήγησε στη δοκιμή της στη θεραπεία της. Αρχικά, η IFN-α-2Α χορηγήθηκε ενδομυϊκά, σε τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου, σε ενηλίκους που μολύνθηκαν από RSV.²⁴⁹ Η μελέτη αυτή δεν ανέδειξε κάποια υπεροχή της IFN-α-2Α έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ότι αφορά τη σοβαρότητα και τη διάρκεια των συμπτωμάτων. Αρνητικά ήταν και τα ευρήματα τυχαιοποιημένης μελέτης με ομάδα ελέγχου σε 22 βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα ως προς την κλινική βαθμολογία, την πορεία της νόσου και τις ανάγκες σε οξυγόνο.²⁵⁰ Μία μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη (52 βρέφη) με ομάδα ελέγχου έδειξε ταχύτερη κλινική βελτίωση της ομάδας που έλαβε το φάρμακο.²⁵¹ Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη διάρκεια ανίχνευσης του ιού στις εκκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων. Προς το παρόν η IFN-α-2Α δεν έχει θέση στην αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας.

Σε περιορισμένο αριθμό μελετών έχει βρεθεί ότι η *νεφελοποιημένη φουροσεμίδα* μπορεί να ασκεί προστατευτική δράση σε ασθματικά παιδιά έναντι διαφόρων εκλυτικών παραγόντων του άσθματος (αλλεργιογόνα, άσκηση, υποτονικά ή υπερτονικά διαλύματα).²⁵² Ο μηχανισμός δράσης της φουροσεμίδης στον πνεύμονα δεν είναι γνωστός, όμως υποτίθεται ότι το φάρμακο δρα στις λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών και των πνευμονικών αγγείων, στη μεταφορά ηλεκτρολυτών στον αυλό των βρόγχων, στην έκκριση βλέννης και στην ασθματική φλεγμονή.²⁵² Ωστόσο, σε δύο μελέτες σε βρέφη με διαλείποντα συριγμό ή οξεία βρογχιολίτιδα δε διαπιστώθηκε κάποιο θετικό αποτέλεσμα της νεφελοποιημένης φουροσεμίδης σε βραχυπρόθεσμους (κλινική βαθμολογία, ανάγκες σε οξυγόνο) ή μακροπρόθεσμους (χρόνος μέχρι την αποδέσμευση από το οξυγόνο ή την παρεντερική χορήγηση υγρών, διάρκεια νοσηλείας) κλινικούς δείκτες.^{253,254} Προς το παρόν, η φουροσεμίδα δεν έχει θέση στην αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας.

Η οξεία βρογχιολίτιδα από RSV, όπως εξάλλου και η ιλαρά, έχουν συσχετισθεί με χαμηλά επίπεδα *βιταμίνης Α* στον ορό.^{255,256} Ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες, η χορήγηση βιταμίνης Α κατά την οξεία νόσο δε φαίνεται να επιφέρει κλινικά σημαντική βελτίωση των βρεφών.^{257,258} Πάντως, σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη 180 παιδιών ηλικίας μεταξύ 1 μηνός και 6 ετών που νοσηλεύθηκαν με λοίμωξη από RSV, η χορήγηση βιταμίνης Α βελτίωσε γρηγορότερα την ταχύπνοια και βράχυνε τη διάρκεια νοσηλείας στην υπο-ομάδα των παιδιών με σημαντική υποξαιμία κατά την εισαγωγή στο Νοσοκομείο.²⁵⁹ Τα μέχρι σήμερα ερευνητικά δεδομένα, σε συνδυασμό με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης βιταμίνης Α σε υψηλή δόση, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι αυτή δεν έχει προς το παρόν θέση στην αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας.

Η μοναδική τυχαιοποιημένη μελέτη (96 ασθενείς) που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα *παρασκευάσματος Κινεζικών βοτάνων (Shuang Huang Lian)* σε ενδοφλέβια χορήγηση στη θεραπεία της βρογχιολίτιδας βρήκε ότι η εναλλακτική αυτή θεραπεία βραχύνει τη διάρκεια των συμπτωμάτων.²⁶⁰ Ωστόσο, η μελέτη δεν περιέλαβε ομάδα εικονικού φαρμάκου αλλά συνέκρινε το παρασκεύασμα των βοτάνων (μόνο του ή σε συνδυασμό με αντιβιοτικό) με τη χορήγηση μόνο αντιβιοτικής αγωγής. Τα ευρήματα αυτά δεν επαρκούν για την εξαγωγή συμπερασμάτων και η αγωγή με παρασκευάσματα βοτάνων δεν έχει προς το παρόν θέση στην αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας.

8. ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

8.1. Πρωτοβάθμια προσέγγιση

Η μόνη απαραίτητη εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση των βρεφών με ήπια βρογχιολίτιδα είναι η προσεκτική κλινική παρακολούθηση, η απομάκρυνση των εκκρίσεων από το ανώτερο αναπνευστικό και η εξασφάλιση επαρκούς σίτισης. Σε περίπτωση επιδείνωσης μπορεί να απαιτηθεί εκτίμηση στο ΤΕΠ και πιθανώς εισαγωγή στο Νοσοκομείο. Η λήψη του ιστορικού, η διαφορική διάγνωση και η κλινική εκτίμηση της βαρύτητας της αναπνευστικής δυσχέρειας από τον Παιδίατρο ή το Γενικό Ιατρό (συμπεριλαμβανομένης της οξυμετρίας όταν αυτή είναι εφικτή) και η παρακολούθηση της σίτισης επαρκούν προκειμένου να αναγνωρισθούν τα βρέφη που πρέπει να παραπεμφθούν στο Νοσοκομείο για πιθανή εισαγωγή. Η εκπαίδευση των γονέων μπορεί να συμβάλει τα μέγιστα στην ορθή εκτίμηση του βρέφους και δεν πρέπει να παραλείπεται (βλ. Παράρτημα – Οδηγίες για τους γονείς).¹¹⁸

Εφόσον το βρέφος δεν παραπεμφθεί στο Νοσοκομείο, δε συνιστάται η χορήγηση φαρ-

μακευτικής αγωγής. Προς το παρόν, δεν είναι γνωστό εάν η χορήγηση *per os* ή εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών και συστηματικών ή εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στο σπίτι είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της εισαγωγής στο Νοσοκομείο. Ωστόσο, συνυπολογίζοντας την ανύπαρκτη ή, έστω, οριακή αποτελεσματικότητά τους στο ΤΕΠ καθώς και το χαμηλό ποσοστό επί του συνόλου των βρεφών με βρογχιολίτιδα που θα χρειασθούν τελικά εισαγωγή (περίπου 5-10%), το μέγεθος του δείγματος ασθενών της προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης που απαιτείται προκειμένου να απαντηθεί πειστικά το ερώτημα είναι αμφίβολο ότι μπορεί να επιτευχθεί.¹⁸⁵

Κύρια σημεία

- Η μόνη απαραίτητη εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση των βρεφών με ήπια βρογχιολίτιδα είναι η προσεκτική κλινική παρακολούθηση, η απομάκρυνση των εκκρίσεων από το ανώτερο αναπνευστικό και η εξασφάλιση επαρκούς σίτισης.
- Κατά την εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας, δεν συνιστάται η χορήγηση οποιουδήποτε φαρμάκου (πέραν των αντιπυρετικών).
- Τα βρέφη που παρουσιάζουν επιδείνωση της κλινικής εικόνας θα πρέπει να παραπέμπονται έγκαιρα στο νοσοκομείο.

8.2. Επιστροφή στο σπίτι

Σε πολλά βρέφη ο βήχας και ο συριγμός μπορεί να διαρκέσουν επί εβδομάδες μετά την οξεία νόσο και η εξαλειψή τους δεν αποτελεί προϋπόθεση για την έξοδο από το Νοσοκομείο.^{83,84} Ωστόσο, πριν από την έξοδο του βρέφους πρέπει να έχει προηγηθεί σταθερή βελτίωση της κλινικής του εικόνας.

Η παλμική οξυμετρία φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην απόφαση για επιστροφή στο σπίτι,^{87,89-91} ενώ δεν έχει τεκμηριωθεί ο ουδός του SpO₂ που εξασφαλίζει την αποφυγή της επανεισαγωγής.²⁶¹ Ο ουδός αυτός στις διάφορες ομοφωνίες κυμαίνεται από 90 έως 95%,^{10,12,13,15,16,18-21} ενώ στις περισσότερες από αυτές δεν ορίζεται η αποδεκτή διάρκεια των επεισοδίων αποκορεσμού. Εξάλλου, οι φυσιολογικές τιμές του SpO₂ δεν έχουν καθορισθεί με ακρίβεια.⁸⁵ Σε μία μελέτη τα βρέφη που δε χρειάστηκαν οξυγόνο είχαν υψηλότερη πιθανότητα επανεισαγωγής, ίσως γιατί διένυαν το στάδιο της προοδευτικής επιδείνωσης της νόσου.²⁶²

Η σίτιση στα νοσηλευόμενα βρέφη βρίσκεται ελαττωμένη κατά <50% του φυσιολογικού,²⁶³ ενώ δεν υπάρχουν μελέτες που να τεκμηριώνουν το επίπεδο σίτισης που εγγυάται την ασφαλή επιστροφή στο σπίτι.²⁶⁴

Για όλους τους παραπάνω λόγους, οι γονείς πρέπει να έχουν εκπαιδευθεί στη φροντίδα του αναρρωνύοντος βρέφους (βλ. Παράρτημα – Οδηγίες για τους γονείς).^{10,11,14,15,19,118}

Προκειμένου να επιστρέψει το βρέφος στο σπίτι πρέπει να πληρούνται τα ακόλουθα κριτήρια:^{4,10,11,14,15,19}

- Σταθερή βελτίωση της αναπνευστικής δυσχέρειας,
- SpO₂ >94% σε ατμοσφαιρικό αέρα για 8-12 ώρες,

- Λήψη από το στόμα >75% των συνηθών αναγκών τους,
- Εκπαίδευση των γονέων στη χορήγηση ρινικών σταγόνων φυσιολογικού ορού και στην αναρρόφηση των εκκρίσεων με ήπιους χειρισμούς,
- Αποφυγή καπνίσματος στο σπίτι.

Κύρια σημεία

- Η επιστροφή στο σπίτι είναι δυνατή όταν:
 - Η αναπνευστική δυσχέρεια έχει βελτιωθεί.
 - Ο SpO₂ παραμένει σταθερά >94% σε ατμοσφαιρικό αέρα.
 - Το βρέφος προσλαμβάνει από το στόμα >75% των συνηθών αναγκών του σε υγρά.
 - Οι γονείς έχουν εκπαιδευτεί στη φροντίδα του βρέφους που αναρρωνύει.

9. ΠΡΟΛΗΨΗ – ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

9.1. Μετάδοση λοίμωξης

Ο RSV και οι περισσότεροι αναπνευστικοί ιοί (ρινοϊός, ιός της γρίπης, ιός της παραγρίπης, αδενοϊός) προκαλούν λοίμωξη στο επιθήλιο του ανώτερου αεραγωγού μετά από άμεση επαφή με μεγάλα σταγονίδια ή συνήθως μέσω μολυσμένων χειρών. Η μόλυνση γίνεται είτε με την επαφή με τον ασθενή ή μέσω μολυσμένων αντικειμένων (fomites). Η επιβίωση και μετάδοση του RSV ευνοούνται από τις σκληρές μη πορώδεις επιφάνειες και από τη χαμηλή υγρασία. Σε ότι αφορά τον ιό της γρίπης, το ερώτημα εάν αυτός εκτός της μετάδοσης μέσω άμεσης επαφής και μολυσμένων αντικειμένων, μεταδίδεται και μέσω αιωρούμενων μικρών σταγονιδίων (airborne) δεν έχει προς το παρόν απαντηθεί με βεβαιότητα. Εξάλλου, είναι γνωστό ότι ο τρόπος μετάδοσης των ιών μπορεί να μεταβάλλεται. Πράγματι, η εξάτμιση των μεγάλων σταγονιδίων μπορεί να δημιουργήσει μικρά αιρούμενα σταγονίδια που μεταδίδονται με μεγαλύτερη ευκολία και σε μεγαλύτερη απόσταση. Η μετάδοση αυτή ευνοείται από συνήθεις καθημερινές πρακτικές, όπως το άνοιγμα και κλείσιμο της πόρτας και οι μετακινήσεις στο δωμάτιο του ασθενούς.²⁶⁵ Λαμβάνοντας, επομένως, υπόψη τις αβεβαιότητες και τις αντιφάσεις του τρόπου μετάδοσης της λοίμωξης, γίνεται φανερό το πόσο προβληματική είναι η επιλογή των κατάλληλων μέτρων αποτροπής της, ιδίως στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Δεν υπάρχουν συστηματικές ανασκοπήσεις ούτε κάποια τυχαιοποιημένη μελέτη που να διερευνούν την αποτελεσματικότητα των διαφόρων μεθόδων προφύλαξης της μετάδοσης της λοίμωξης (πλύσιμο χειρών, χρησιμοποίηση μάσκας, γαντιών, προστατευτικής ρόμπας, προστατευτικών γυαλιών, απομόνωση ή ομαδοποίηση των ασθενών που νοσηλεύονται με μόλυνση από τον ίδιο ιό σε κοινό δωμάτιο, συνδυασμός μεθόδων) σε σχέση με την απουσία παρέμβασης ή μεταξύ τους. Σε μη τυχαιοποιημένη μελέτη 128 νοσηλευόμενων ασθενών υψηλού κινδύνου για σοβαρή βρογχιολίτιδα, όπου διερευνήθηκε η επίδραση διαφόρων στρατηγικών πρόληψης στην πιθανότητα λοίμωξης, βρέθηκε ότι ο συνδυασμός χρήσης γαντιών, προστατευτικής ρόμπας και ομαδοποίησης των ασθενών με λοίμωξη από κοινό

αίτιο στο ίδιο δωμάτιο ελάττωσε σημαντικά την ενδονοσοκομειακή μετάδοση σε σχέση με άλλες παρεμβάσεις (μόνο χρήση γαντιών και προστατευτικής ρόμπας, μόνο ομαδοποίηση ασθενών, απουσία συγκεκριμένης στρατηγικής).²⁶⁶ Ωστόσο, οι διάφορες παρεμβάσεις, δε διατηρήθηκαν σταθερές σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Σε 6 επιπλέον μελέτες παρατήρησης βρέθηκε ότι ποικίλες νοσηλευτικές παρεμβάσεις ελαττώνουν την ενδονοσοκομειακή μετάδοση του RSV,²⁶⁷⁻²⁷² ενώ 2 άλλες δεν ανέδειξαν διαφορές.^{273,274} Καμία από τις μελέτες παρατήρησης δε διόρθωσε τα αποτελέσματά της ως προς την αρχική συχνότητα της λοίμωξης.

Η ομαδοποίηση ασθενών με λοίμωξη από κοινό αίτιο στο ίδιο δωμάτιο προϋποθέτει την έγκαιρη ταυτοποίηση του ιού. Οι κατευθυντήριες οδηγίες τόσο των ΗΠΑ,¹² όσο και της Αυστραλίας,¹⁵ δε συνιστούν την αναζήτηση του ειδικού αιτίου, ενώ αυτή συνιστάται από την ομοφωνία του Ηνωμένου Βασιλείου.¹⁰ Η συζήτηση για την αναγκαιότητα (ή μη) της αναζήτησης ειδικού αιτίου της λοίμωξης έχει νόημα μόνο εφόσον δεν είναι δυνατή η απομόνωση κάθε βρέφους με βρογχιολίτιδα σε δικό του δωμάτιο. Εξάλλου, η ευαισθησία των μεθόδων ταχείας διάγνωσης δεν είναι ιδανική. Όμως, στην Ελλάδα, υπό συνθήκες επιδημικού κύματος RSV, η απομόνωση κάθε νοσηλευόμενου βρέφους με βρογχιολίτιδα είναι πρακτικά ανέφικτη. Επομένως, τα θετικά ευρήματα διαφόρων μελετών για τη συμβολή της ομαδοποίησης των βρεφών με βάση το αίτιο της ίωσης στον περιορισμό της ενδονοσοκομειακής λοίμωξης,^{266,270,272} σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα μελετών που έδειξαν ότι η πρακτική αυτή διαθέτει θετικό δείκτη κόστους/οφέλους,^{272,275-277} ενισχύουν την έγκαιρη αξιοποίηση της ταχείας ειδικής διάγνωσης από το Ελληνικό Εθνικό Σύστημα Υγείας.

Εν όψει της ανεπαρκούς τεκμηρίωσης για τις πρακτικές πρόληψης της ενδονοσοκομειακής λοίμωξης από RSV (και πολύ περισσότερο για άλλους ιούς), συνιστάται:

- Να πλένονται σχολαστικά τα χέρια –κατά προτίμηση με αλκοολούχο διάλυμα ή γέλη (gel) και εναλλακτικά με σαπούνι και νερό– πριν και μετά από το χειρισμό των ασθενών και μετά από χρήση γαντιών ή επαφή με αντικείμενα του άμεσου περιβάλλοντος του ασθενούς. Εάν τα χέρια είναι ιδιαίτερα ρυπαρά, τότε οι ρύποι πρέπει προηγουμένως να απομακρύνονται με σαπούνι και νερό. Το σχολαστικό πλύσιμο των χεριών αποτελεί το σημαντικότερο μέτρο για τον περιορισμό της διασποράς του ιού. Πρακτικές λεπτομέρειες για την υγιεινή των χεριών όσων έρχονται σε επαφή με τον ασθενή και το άμεσο περιβάλλον του είναι διαθέσιμες στον ηλεκτρονικό ιστότοπο του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., <http://www.keelpno.gr>), ενώ χρήσιμα video έχουν αναρτηθεί στον ιστότοπο της 3^{ης} Παιδιατρικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (www.pd3.gr).
- Σε περίπτωση άμεσης επαφής με τον ασθενή ή με το άμεσο περιβάλλον του, εφόσον χρησιμοποιηθούν γάντια και προστατευτική ρόμπα, πρέπει να αντικαθίστανται, αφού προηγηθεί πλύσιμο των χεριών, πριν την επαφή με τον επόμενο ασθενή.
- Να απομονώνεται ο ασθενής σε δικό του δωμάτιο. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, η ομαδοποίηση των ασθενών στο ίδιο δωμάτιο πρέπει να γίνεται με βάση το αποτέλεσμα της έγκαιρης διάγνωσης του ειδικού αιτίου (συνήθως RSV). Εάν ούτε αυτό είναι δυνατό, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα τα βρέφη να τοποθετούνται σε κούνια που να απέχει από τις διπλανές τουλάχιστον 2 μέτρα (ακτίνα ελεύθερου χώρου γύρω από κάθε κούνια τουλάχιστον 1 μέτρο) ώστε να ελαττωθεί η πιθανότητα μόλυνσης από σταγονίδια). Το ίδιο ισχύει και για τα παιχνίδια και τα άλλα αντικείμενα του βρέφους, τα οποία δεν πρέπει να ανταλλάσσονται.
- Σε περίπτωση λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού, το προσωπικό που φροντίζει τα

βρέφη να έχει συναίσθηση του κινδύνου στον οποίο μπορεί να εκθέσει τους μικρούς ασθενείς, ιδίως εκείνους που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για σοβαρή λοίμωξη.

- Να απαγορεύεται το επισκεπτήριο σε άτομα με λοίμωξη του αναπνευστικού.
- Να υπάρχει αδιάλειπτη επιτήρηση της εφαρμογής των διαδικασιών ελέγχου λοιμώξεων από την Επιτροπή Λοιμώξεων του Νοσοκομείου.

Κύρια σημεία

- Το σχολαστικό πλύσιμο των χεριών αποτελεί το σημαντικότερο μέτρο για τον περιορισμό της διασποράς του RSV.
- Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας συνιστάται να απομονώνεται ο ασθενής σε δικό του δωμάτιο ή εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, οι ασθενείς να ομαδοποιούνται στο ίδιο δωμάτιο και να τηρούνται οι αποστάσεις ασφαλείας ανάμεσα στις κούνιες των βρεφών.
- Να απαγορεύεται το επισκεπτήριο σε άτομα με λοίμωξη του αναπνευστικού.

9.2. Ειδικές ανοσοσφαιρίνες

Η προφύλαξη βρεφών και παιδιών υψηλού κινδύνου για σοβαρή νόσο από RSV είναι σήμερα δυνατή με δύο είδη ειδικών ανοσοσφαιρινών: α) την RSV-IVIG, η οποία είναι πολυκλωνική ανοσοσφαιρίνη περίπου εξαπλάσια εμπλουτισμένη με ειδικά αδρανοποιητικά αντισώματα έναντι του RSV σε σχέση με την απλή γ-σφαιρίνη, και β) το ενδομυϊκό εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (palivizumab).

9.2.1. Ενδοφλέβια υπεράνοση γ-σφαιρίνη έναντι του RSV

Παλαιότερη μετα-ανάλυση που περιέλαβε 4 τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου (3 μελέτες με RSV-IVIG και 1 με palivizumab, συνολικά 2598 παιδιά) συμπέρανε ότι η RSV-IVIG προστατεύει αποτελεσματικά τα βρέφη υψηλού κινδύνου από την εισαγωγή στο Νοσοκομείο και στη ΜΕΘ αλλά όχι από την ανάγκη για μηχανικό αερισμό.²⁷⁸ Υπολογίσθηκε ότι ο αριθμός των ασθενών στους οποίους πρέπει να χορηγηθεί η ειδική ανοσοσφαιρίνη είναι 17 και 50 προκειμένου να προληφθεί μία εισαγωγή για οξεία βρογχιολίτιδα στο Νοσοκομείο και στη ΜΕΘ, αντίστοιχα.²⁷⁸ Σε μία από τις μελέτες της μετα-ανάλυσης, στην οποία διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της RSV-IVIG στο να προλαμβάνει την εισαγωγή λόγω λοίμωξης από RSV σε βρέφη με συγγενή καρδιοπάθεια, βρέθηκε ότι τα βρέφη με κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια που έλαβαν RSV-IVIG εκδήλωσαν απρόβλεπτα κυανωτικά επεισόδια σε υψηλότερη συχνότητα από την ομάδα ελέγχου.²⁷⁹ Επομένως, η χορήγηση της RSV-IVIG στα βρέφη αυτά αντενδείκνυται. Πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση 6 τυχαιοποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου (1663 ασθενείς),²⁸⁰ που περιέλαβε τις ίδιες (τρεις) με την προηγούμενη μετα-ανάλυση²⁷⁸ μελέτες με RSV-IVIG καθώς και 3 μελέτες με palivizumab, επίσης έδειξε ελάττωση των εισαγωγών μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν κάποιο από τα δύο φάρμακα χωρίς σημαντική επίδραση στην ανάγκη μηχανικής υποστήριξης και στη θνητότητα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Υπολογίσθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για εισαγωγή στο

Νοσοκομείο είναι 0,5 για το palivizumab (έναντι 0,59 για την RSV-IVIG), ενώ απαιτείται λήψη palivizumab από 20 παιδιά υψηλού κινδύνου προκειμένου να προληφθεί μία εισαγωγή στο Νοσοκομείο ή στη ΜΕΘ.²⁸⁰

Συμπερασματικά, αν και η προφυλακτική δράση της RSV-IVIG απέδειξε «επί της αρχής» την προστατευτική δράση των αδρανοποιητικών αντισωμάτων στη λοίμωξη από RSV, η μάλλον περιορισμένη αποτελεσματικότητά και η δυσκολία χορήγησης (απαιτούνται 4 περίπου ώρες έγχυσης με σύγχρονη παρακολούθηση στο Νοσοκομείο) οδήγησαν πρακτικά στην εγκατάλειψή της και στην αναζήτηση προσφορότερων λύσεων.

9.2.2. Ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RSV

Η μοναδική πολυκεντρική μελέτη με palivizumab (1502 βρέφη ηλικίας κύησης <35 εβδομάδων)²⁸¹ που περιελήφθη στην παλαιότερη μετα-ανάλυση χορήγησης ειδικού αντισώματος,²⁷⁸ καθώς και νεότερη τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου 1287 παιδιών με συγγενή καρδιοπάθεια²⁸² έδειξαν, αντίστοιχα, 55% και 45% ελάττωση των εισαγωγών βρεφών που έλαβαν το φάρμακο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (εικονικό φάρμακο). Επίσης, και στις δύο μελέτες βρέθηκε ελάττωση της διάρκειας χορήγησης οξυγόνου στο Νοσοκομείο, ενώ στα πρόωρα βρέφη²⁸³ δείχθηκε επιπρόσθετα βράχυνση του διαστήματος με σοβαρή κλινική νόσο καθώς και ελάττωση της πιθανότητας εισαγωγής στη ΜΕΘ. Ωστόσο, πρόσφατη αναδρομική μελέτη των αρχείων ασθενών με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια στην πολιτεία της Καλιφόρνιας των ΗΠΑ,²⁸⁴ που ανέλυσε το σύνολο των δεδομένων της πολιτείας αυτής μετά την τροποποίηση (2003) των οδηγιών χορήγησης του palivizumab από την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής,^{284,285} έδειξε μικρή μόνο ελάττωση (κατά 19%) του αριθμού των εισαγωγών. Αβέβαιη θεωρείται και η αποτελεσματικότητα της προφύλαξης με palivizumab βρεφών με κυστική ίνωση.²⁸⁶ Επιπλέον, βρέθηκε ότι η πλειονότητα των βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα που εισάγονται στη ΜΕΘ –83% σύμφωνα με μία μελέτη–²⁸⁷ δεν πληρούσε τις προϋποθέσεις ένταξης σε ομάδα υψηλού κινδύνου.^{284,285} Τέλος, τα αποτελέσματα της πρόσφατης μετα-ανάλυσης που περιέλαβε τρεις μελέτες για τη χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος συζητήθηκαν στην προηγούμενη ενότητα.²⁸⁰ Το palivizumab είναι φάρμακο ασφαλές και καλά ανεκτό.^{281,288,289}

Οι μελέτες στις οποίες διερευνήθηκε η σχέση κόστους-οφέλους της προφυλακτικής αγωγής με RSV-IVIG ή palivizumab έχουν καταλήξει σε ποικίλα και αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι, παλαιότερη συστηματική ανασκόπηση των μέχρι τότε διαθέσιμων (τέλος Αυγούστου 2001) δημοσιεύσεων οικονομικής ανάλυσης της προφυλακτικής αγωγής με RSV-IVIG ή palivizumab –21 μελέτες από τις οποίες αναλύθηκαν 12– διαπίστωσε ότι τα αποτελέσματα κυμαίνονταν από ελάττωση του κόστους αντιμετώπισης της οξείας βρογχιολίτιδας έως σημαντική αύξησή του.²⁹⁰ Νεότερες μελέτες της σχέσης κόστους-οφέλους έχουν επίσης καταλήξει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα, δηλαδή αρνητικά,²⁹¹ ουδέτερα²⁹² ή θετικά.^{293,294} Η ποικιλία των αποτελεσμάτων μπορεί να εξηγηθεί από τις διαφορετικές μεθόδους και παραδοχές των διαφόρων μελετών, από την επιλογή των παραγόντων κινδύνου που αναλύονται καθώς και από τη χαμηλή ποιότητα ορισμένων από αυτές. Έχει ορθά επισημανθεί ότι η εισαγωγή νέων θεραπειών σπάνια συνοδεύεται από άμεσα μετρήσιμη συμπίεση του κόστους φροντίδας υγείας.²⁹⁵ Ωστόσο, επί απουσίας έγκυρης οικονομικής εκτίμησης, η χορήγηση του palivizumab σε προσεκτικά επιλεγμένες ομάδες βρεφών υψηλού κινδύνου για σοβαρή νόσο είναι μάλλον δικαιολογημένη.^{292,295}

Υπάρχουν ενδεικτικά δεδομένα μίας αναδρομικής²⁹⁶ και 3 ανοικτών προοπτικών μελετών με ομάδα ελέγχου²⁹⁷⁻²⁹⁹ σε πρόωρα βρέφη ότι η πρόληψη της λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού με palivizumab ελαττώνει την πιθανότητα του μεταβρογχιολιτιδικού συριγμού κατά το επόμενο επιδημικό κύμα και τα 2-5 επόμενα έτη. Σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε, επίσης, ότι η πρόληψη μάλλον αφορά στα μη ατοπικά βρέφη.²⁹⁹

Οι περισσότερες διαδεδομένες οδηγίες για τη χορήγηση του palivizumab είναι εκείνες της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής,³⁰⁰ της Εθνικής Περιγεννητικής Ένωσης των ΗΠΑ (National Perinatal Association)³⁰¹ και του Ηνωμένου Βασιλείου (NICE Guidelines).³⁰² Οι δύο Αμερικανικές οδηγίες δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους και είναι αναλυτικότερες και εκτενέστερες της Βρετανικής, η οποία είναι περισσότερο λιτή και περιορίζει, σε σχέση με τις Αμερικανικές, τον αριθμό των υποψήφιων για προφύλαξη βρεφών.

Επομένως, το palivizumab χρησιμοποιείται για την προφύλαξη των βρεφών υψηλού κινδύνου από σοβαρή οξεία βρογχιολιτίδα. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά του, ιδίως στις πλέον ευπαθείς ομάδες (π.χ. κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια), στους πλέον σημαντικούς δείκτες βαρύτητας της νόσου (π.χ. διασωλήνωση, θνητότητα) δεν έχει τεκμηριωθεί και φαίνεται ότι είναι μάλλον περιορισμένη. Οι γενικές ενδείξεις χορήγησης των ειδικών ανοσοσφαιρινών (της RSV-IVIG και κυρίως του palivizumab) παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Στην

Πίνακας 4. Βρέφη υποψήφια για προφυλακτική χορήγηση palivizumab στην οξεία βρογχιολίτιδα¹

- Βρέφη <2 ετών² με χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας/βρογχοπνευμονική δυσπλασία που λάμβαναν αγωγή για τη νόσο κατά τους 6 μήνες πριν την έναρξη του επιδημικού κύματος
- Βρέφη <2 ετών² με σοβαρή χρόνια πνευμονοπάθεια ανεξαρτήτως αιτιολογίας (π.χ. κυστική ίνωση, συγγενείς δυσπλασίες του πνεύμονα)
- Βρέφη <2 ετών² (σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής) ή <6 μηνών² (σύμφωνα με τις Βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες) με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια (πνευμονική υπέρταση, σημαντική διαφυγή από αριστερή προς δεξιά κυκλοφορία)³
- Βρέφη <2 ετών² κατά την έναρξη του επιδημικού κύματος RSV με νευρομυϊκό νόσημα
- Πρόωρα βρέφη <2 ετών² με σοβαρή ανοσοανεπάρκεια ή σε ανοσοκαταστολή
- Βρέφη ≤12 μηνών² με ηλικία κύησης ≤28 εβδομάδων (και 0/7 ημερών) και βρέφη <6 μηνών με ηλικία κύησης 28 εβδομάδων (και 1/7 ημερών) έως 32 εβδομάδων (και 0/7 ημερών)
- Πρόωρα βρέφη με ηλικία κύησης 32 εβδομάδων (και 1 ημέρας) έως 35 εβδομάδων (και 6/7 ημερών), τα οποία δεν έχουν τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου, αλλά γεννήθηκαν κατά τη διάσκεια επιδημικού κύματος RSV ή των τριών μηνών πριν την έναρξή του και παρακολουθούν βρεφικό σταθμό ή μένουν μόνιμα με αδελφό/-ή <5 ετών⁴

¹ Η απόφαση για προφυλακτική χορήγηση palivizumab πρέπει να εξατομικεύεται.

² Αφορά στην ηλικία του βρέφους κατά την έναρξη του επιδημικού κύματος RSV.

³ Οι λεπτομέρειες των κατευθυντήριων οδηγιών της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής (AAP guidelines) και του Ηνωμένου Βασιλείου (NICE guidelines) για προφύλαξη με palivizumab μπορούν να βρεθούν στις αναφορές αριθ. 304 και 305.

⁴ Η προφυλακτική θεραπεία χορηγείται μία φορά το μήνα, πρέπει να αρχίζει πριν και να διαρκεί όσο και το επιδημικό κύμα του RSV (5 μήνες) ή έως τη συμπλήρωση των 2 ετών (εξαιρείται η τελευταία ένδειξη του πίνακα, όπου χορηγούνται ≤3 δόσεις, μέχρι την ηλικία των 90 ημερών).

παρούσα ομοφωνία συνιστάται η απόφαση για τη χορήγηση προφύλαξης να λαμβάνεται σε συνεργασία με τον εξειδικευμένο παιδίατρο (καρδιολόγο, λοιμωξιολόγο, νεογνολόγο, πνευμονολόγο). Η παρακολούθηση βρεφονηπιακού σταθμού αντενδείκνυται σε βρέφη υψηλού κινδύνου, ενώ η αποφυγή της έκθεσης σε καπνό τσιγάρου αποτελεί επιτακτική ανάγκη. Τα μέτρα προφύλαξης της μετάδοσης της λοίμωξης –κυρίως η υγιεινή των χεριών– πρέπει να τηρούνται ευλαβικά στο Νοσοκομείο και στο σπίτι του βρέφους υψηλού κινδύνου για σοβαρή οξεία νόσο.

Κύρια σημεία

- Η χρήση της υπεράνοσης γ-σφαιρίνης έναντι του RSV είναι πλέον εξαιρετικά περιορισμένη.
- Το ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RSV (palivizumab) χρησιμοποιείται για την προφύλαξη των βρεφών υψηλού κινδύνου από σοβαρή οξεία βρογχιολίτιδα.
- Συνιστάται η απόφαση για τη χορήγηση προφύλαξης να λαμβάνεται σε συνεργασία με τον εξειδικευμένο παιδίατρο.

10. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Παρά τη σημαντική επιβάρυνση του RSV στην υγεία των βρεφών και των υπερηλίκων, οι φαρμακευτικές επιλογές παραμένουν περιορισμένες και εν πολλοίς αναποτελεσματικές. Η τρέχουσα έρευνα έχει κυρίως επικεντρωθεί: α) στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας του μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του RSV (motavizumab), β) στο σχεδιασμό μικρών παρεμβαλλόμενων τμημάτων RNA με ειδική αντι-ιική δράση (small interfering RNAs, siRNAs), γ) στη δημιουργία αποτελεσματικού εμβολίου έναντι του RSV και δ) στην παρέμβαση στον παθογενετικό μηχανισμό της ιογενούς φλεγμονής.

Το *motavizumab* (MEDI-524) αποτελεί εξέλιξη του palivizumab και ήδη δοκιμάζεται σε κλινικές μελέτες. Πρόκειται για εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της γλυκοπρωτεΐνης F του RSV με 70 φορές μεγαλύτερη αντιγονική συγγένεια και σχεδόν εικοσαπλάσια αδρανοποιητική δράση σε σχέση με το palivizumab. Λόγω της ισχυρής του δράσης (σε αντίθεση με το palivizumab) φαίνεται ότι αδρανοποιεί αποτελεσματικά τον RSV, εκτός από τους κατώτερους και στους ανώτερους αεραγωγούς. Προβλέπεται ότι θα προσφέρει αποτελεσματικότερη προφύλαξη σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, ενώ ίσως αποβεί χρήσιμο και ως ατοχής του ιού.³⁰³⁻³⁰⁵

Τα ειδικά για τον RSV *siRNAs* διασπούν το RNA του ιού και αναστέλλουν επιλεκτικά την παραγωγή του. Η εξαιρετική αντι-ιική δράση αυτών των μορίων έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα, ενώ το ρινικό σκεύασμα ALN-RSV01 (siRNA που δρα κατά των γονιδίων της επιφανειακής πρωτεΐνης N του RSV) ήδη δοκιμάζεται σε κλινικές μελέτες φάσης II σε ενηλίκους.^{304,305} Σημειώνεται ότι διερευνώνται και άλλες τεχνικές χρησιμοποίησης ολιγονουκλεοτιδίων έναντι του mRNA και του ιικού RNA, όπως οι αναστολείς της σύντηξης του ιού με τα επιθηλιακά κύτταρα, η δέσμευση ειδικών επιτόπων (πρωτεΐνες G, L και N) και η αναστολή της RNA πολυμεράσης του ιού.³⁰⁵

Το γεγονός ότι η φυσική προσβολή από RSV δεν οδηγεί σε προστατευτική ανοσία σε συνδυασμό με τις ενδογενείς δυσκολίες επιτυχούς ανοσοποίησης βρεφών που δεν έχουν συμπληρώσει το δεύτερο μήνα ζωής εξηγούν, τουλάχιστον εν μέρει, τη δυσκολία δημιουργίας εμβολίου έναντι του RSV. Επιπλέον, η κλινική δοκιμασία αδραντοποιημένου με φορμαλίνη εμβολίου στη δεκαετία του 1960 είχε απρόβλεπτα και ιδιαίτερα ανησυχητικά αποτελέσματα: τα εμβολιασθέντα βρέφη, παρά την ικανοποιητική παραγωγή αντισωμάτων, όχι μόνο δεν προστατεύθηκαν αλλά αντίθετα παρουσίασαν αυξημένη πιθανότητα σοβαρής νόσου του κατώτερου αναπνευστικού (80% των εμβολιασθέντων βρεφών) μετά από έκθεση στον RSV. Επίσης, υπήρξαν 2 θάνατοι στην ομάδα των βρεφών που έλαβε το εμβόλιο.¹¹ Η σύγχρονη έρευνα, αξιοποιώντας ποικίλες τεχνικές –μεταξύ των οποίων και γενετικές (recombinant DNA, reverse genetics)– επικεντρώνεται σε 3 κατευθύνσεις: α) τη δημιουργία σταθερού και αποτελεσματικού εμβολίου ζώντος εξασθενημένου ιού (πιθανώς για ενδορρινική χορήγηση), β) τη δημιουργία εμβολίου μέσω χιμαιρικού γονιδιώματος ιικού φορέα (DNA vaccine, vector vaccine) και γ) το σχεδιασμό εμβολίων έναντι των επιφανειακών πρωτεϊνών F, G ή M του RSV.^{305,306} Επίσης, σημαντικό είναι και το ζήτημα της στόχευσης του εμβολιασμού (βρέφη, μητέρες ή μεγαλύτερα αδέρφια στο σπίτι).³⁰⁶ Ο εμβολιασμός έναντι του RSV δεν αναμένεται να υλοποιηθεί στο άμεσο μέλλον.

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που εστιάζονται στην αναστολή του παθογενετικού μηχανισμού της φλεγμονής βρίσκονται σε πρώιμο ερευνητικό στάδιο. Εξάλλου, τέτοια προσέγγιση προϋποθέτει την κατανόηση της ανοσοπαθογένειας της οξείας βρογχιολίτιδας, η οποία όμως δεν έχει προς το παρόν διευκρινισθεί.^{305,307}

11. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Μεγάλος αριθμός προοπτικών μελετών δείχνει ότι τα μισά περίπου βρέφη που νοσηλεύονται με οξεία βρογχιολίτιδα θα παρουσιάσουν αργότερα και άλλα επεισόδια συριγμού (μεταβρογχιολιτιδικός συριγμός).³⁰⁸ Σε δύο συστηματικές ανασκοπήσεις,^{309,310} στις οποίες διερευνήθηκε το κατά πόσον τα βρέφη που νοσηλεύθηκαν με βρογχιολίτιδα από RSV θα παρουσιάσουν συριγμό σε μεγαλύτερη ηλικία, βρέθηκε ότι σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των βρεφών (40%) θα εκδηλώσει μεταβρογχιολιτιδικό συριγμό στην πρώτη πενταετία της ζωής σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (11%), ενώ η διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων παύει να είναι στατιστικά σημαντική κατά τη δεύτερη πενταετία της ζωής (22% έναντι 10%). Οι δύο ομάδες δε διέφεραν ως προς το προσωπικό ή το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας. Η προοπτική μελέτη της Tucson (ΗΠΑ), που παρακολούθησε παιδιά δείγματος γενικού πληθυσμού (και όχι μόνο νοσηλευθέντα με οξεία βρογχιολίτιδα βρέφη) από τη γέννησή τους μέχρι τα 13 χρόνια ζωής, επιβεβαίωσε ότι η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού από RSV στα 3 πρώτα χρόνια ζωής σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα συριγμού μέχρι την ηλικία των 11 αλλά όχι και των 13 ετών.³¹¹ Και στη μελέτη αυτή δε βρέθηκε συσχέτιση με την ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα. Ανάλογα ήταν τα ευρήματα και άλλης, μεγαλύτερης, μελέτης γενικού πληθυσμού από το Bristol (Ηνωμένο Βασίλειο).³¹² Ωστόσο, σε καλά σχεδιασμένη μικρή προοπτική μελέτη με ομάδα ελέγχου από τη Σουηδία βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ σοβαρής οξείας βρογχιολίτιδας από RSV και άσθματος (ή υποτροπιάζοντος συριγμού), αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας και ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα μέχρι την ηλικία των 19 ετών.³¹³ Έχει υποστηριχθεί ότι ο αρχικός φαινότυπος της νόσου (συριγμός έναντι εισπνευστικών τριζόντων), δηλαδή ο τύπος της απάντησης του βρέφους στην ίωση

και όχι το είδος του λοιμώδους παράγοντα, αποτελεί το καθοριστικό προγνωστικό χαρακτηριστικό για την εκδήλωση μεταβρογχιολιτιδικού συριγμού.^{314,315} Η υπόθεση αυτή είναι συμβατή με τα περισσότερα επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα, ενώ ίσως εξηγεί και τα «ασυνήθιστα» ευρήματα της Σουηδικής μελέτης, στην οποία η ύπαρξη συριγμού (και όχι τριζόντων) αποτελούσε προϋπόθεση για τη στρατολόγηση των βρεφών.³¹³

Τα τελευταία χρόνια έχει διερευνηθεί περαιτέρω ο ρόλος των ιογενών λοιμώξεων κατά τη βρεφική ηλικία στην παθογένεια του άσθματος. Μεγάλη αναδρομική μελέτη, που ανέλυσε δεδομένα σχεδόν 100.000 ασθενών, ανέδειξε τη στενή χρονική σχέση μεταξύ της ακριβούς ηλικίας των βρεφών κατά την κορύφωση του επιδημικού κύματος των αναπνευστικών ιώσεων και της εκδήλωσης συριγμού κατά την προσχολική ηλικία.³¹⁶ Άλλη μελέτη βρεφών που νοσηλεύθηκαν με οξεία βρογχιολίτιδα έδειξε ότι η μη-RSV λοίμωξη σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα υποτροπιάζοντος συριγμού σε σύγκριση με βρογχιολίτιδα από RSV στα 3 χρόνια παρακολούθησης.³¹⁷ Τέλος, μελέτες βρεφών υψηλού κινδύνου για άσθμα από τη Φινλανδία, τις ΗΠΑ και την Αυστραλία, που χρησιμοποίησαν μοριακές τεχνικές προσδιορισμού των ρινοϊών, έχουν αναδείξει τη βρογχιολίτιδα από ρινοϊό ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος στην ηλικία των 5-6 ετών.³¹⁸

Είναι γεγονός ότι, όπως και στην περίπτωση της οξείας βρογχιολίτιδας, η παθογένεια του μεταβρογχιολιτιδικού συριγμού δεν έχει προς το παρόν διευκρινισθεί. Δεν είναι καν γνωστό κατά πόσον η ιογενής λοίμωξη αποτελεί αίτιο των ασθματικών συμπτωμάτων ή απλά δείκτη πρώιμης (πιθανώς ενδομήτριας) στένωσης των αεραγωγών, στο υπόστρωμα της οποίας η αναπνευστική λοίμωξη της βρεφικής ηλικίας εκδηλώνεται με οξεία βρογχιολίτιδα. Σε δύο μεγάλες προοπτικές μελέτες –της Tucson³¹⁹ και του Perth (Αυστραλία)³²⁰– στις οποίες μετρήθηκε η πνευμονική λειτουργία πριν από την εκδήλωση αναπνευστικής νόσου, αυτή βρέθηκε χαμηλότερη στα βρέφη που στη συνέχεια εκδήλωσαν οξεία βρογχιολίτιδα. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ προϋπάρχουσας διαταραχής στην ανάπτυξη του πνεύμονα. Ωστόσο, η διαταραχή αυτή, εκτός της συγγενούς στένωσης του αεραγωγού, είναι πιθανώς να οφείλεται και σε δυσλειτουργία της μη ειδικής ανοσίας.³¹⁹ Είναι γνωστό ότι κατά τη βρεφική ηλικία τόσο ο πνεύμονας (πολλαπλασιασμός των κυψελίδων και αντίστοιχες μεταβολές στους αεραγωγούς κατά τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής), όσο και το ανοσοποιητικό σύστημα (μεταβολή της ισορροπίας από απάντηση Th2 σε Th1) υφίστανται δραματικές αλλαγές καθώς τα δύο συστήματα ωριμάζουν με γρήγορους ρυθμούς.³²¹ Επομένως, καθώς τα βρέφη είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα σε λοιμώξεις, αυτές μπορεί να έχουν σοβαρές συνέπειες σε ότι αφορά την ωρίμανση του πνεύμονα. Επιπλέον, πλείστοι μεσολαβητές και αυξητικοί παράγοντες της ιογενούς λοίμωξης εμπλέκονται τόσο στην αύξηση του πνεύμονα, όσο και στην αναδιάταξη (remodeling) του τοιχώματος των αεραγωγών.³²¹⁻³²³ Τα ευρήματα πρόσφατης ανάλυσης των εισαγωγών στο Νοσοκομείο λόγω βρογχιολίτιδας από RSV διδύμων στη Δανία σε σχέση με τη διάγνωση άσθματος συνηγορούν στην ύπαρξη κοινής γενετικής προέλευσης των δύο νόσων και υποστηρίζουν την άποψη ότι η σοβαρή βρογχιολίτιδα από RSV μάλλον αποτελεί δείκτη υποκείμενης προδιάθεσης για εκδήλωση άσθματος.³²⁴ Ελπίζεται ότι η πληρέστερη κατανόηση της επίδρασης των ιογενών λοιμώξεων στο αναπνευστικό σύστημα των βρεφών και των νηπίων θα συμβάλει στην πρόταση ορθολογικών στρατηγικών πρόληψης του συριγμού και του άσθματος της παιδικής ηλικίας.

Πότε πρέπει να συμβουλευτείτε παιδίατρο;

Θα πρέπει να συμβουλευτείτε τον παιδίατρό σας όταν:

- Ο θόρυβος του παιδιού σας φαίνεται να χειροτερεύει.
- Σας φαίνεται πως αναπνέει πιο γρήγορα απ' ό,τι συνηθίζει.
- Δυσκολεύεται να πει γάλα ή άλλα υγρά.
- Υπάρχει πυρετός.
- Κάποιο από τα συμπτώματα του παιδιού σας ανησυχεί.

Συμβουλευτείτε άμεσα τον παιδίατρό σας αν παρουσιάσει τους ή συμπτώματα του παιδιού σας χειροτερεύουν.

Τα μικρότερα παιδιά (2 μηνών ή λιγότερα), όπως και εκείνα που γεννήθηκαν πρόωγα ή έχουν χρόνια καρδιοπνευμονικά προβλήματα πρέπει να εξετάζονται άμεσα.

Πότε πρέπει το παιδί να εξεταστεί επείγοντως;

Ενταφίστε με βρογχολίτιδα πρέπει να εξεταστεί επείγοντως όταν:

- Η αναπνοή του είναι πολύ γρήγορη ή υπάρχει δυσκολία στην αναπνοή.
- Δεν πίνει γάλα ή άλλα υγρά.
- Η αναπνοή του σταματά για λίγα δευτερόλεπτα ή το χρώμα του γίνεται μπλε.
- Ο πυρετός ξεπερνά τους 39°C.
- Είναι υπνοκόμο και ιδρωμένο.
- Είναι υποτονικό και θέλει συνεχώς να κοιμάται.

Μπορεί το παιδί μου να χρειαστεί εισαγωγή σε νοσοκομείο;

Τα βρέφη με σοβαρά συμπτώματα μπορεί να χρειαστούν νοσηλεία σε νοσοκομείο. Εάν το παιδί σας χρειαστεί νοσηλεία:

- Μπορεί να γίνουν κάποιες εξετάσεις αίματος, όπως και ακτινογραφία θώρακος.
- Θα παρακολουθείται η οξυγόνωση με ειδική συσκευή και ίσως χρειαστεί να χορηγηθεί οξυγόνο.
- Εάν το παιδί σας δυσκολεύεται να πει υγρά μπορεί να χρειαστεί ορό.
- Μπορεί να χορηγηθούν φάρμακα (αντιβιοτικά ή αντιφλεγμονώδη) ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης.
- Ο δικός σας ρόλος στο νοσοκομείο:
- Συνεργαστείτε με τους γιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό για τη φροντίδα του παιδιού σας και ακολουθείτε τις οδηγίες τους.
- Πλένετε τα χέρια σας και αποφεύγετε τις επισκέψεις.

Μετά το νοσηλεία;

Οι γιατροί του νοσοκομείου και ο παιδίατρός σας θα σας δώσουν αναλυτικές οδηγίες για την παρακολούθηση του παιδιού σας.

Φαίει το παιδί μου πρόβλημα στα μέλλων;

Η ίδια η βρογχολίτιδα δεν προκαλεί μακροχρόνια πρόβλημα υγείας. Είναι πιθανό κάποια από τα βρέφη να ζουν συνεχώς. Είναι επίσης πιθανό ορισμένα παιδιά να συνεχίσουν να έχουν προβλήματα με το αναπνευστικό τους τα επόμενα χρόνια.

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ
ΓΙΑ ΓΟΝΕΙΣ

ΒΡΟΓΧΙΟΛΙΤΙΔΑ

Ελληνική
Παιδοπνευμονολογική
Εταιρεία

2011

Τι είναι η βρογχολίτιδα;

Βρογχολίτιδα είναι η φλεγμονή των μικρών αεραγωγών που περικλύουν τον αναπνευστικό βρογχόλη. Συμβαίνει συνήθως τους χειμερινούς μήνες σε βρέφη μικρότερα των 2 ετών.

Πρόκειται για μια ίωση και οφείλεται κυρίως στον αναπνευστικό σιδηρό ή (RSV). Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί και άλλα ιούς.

Ο ιός προκαλεί φλεγμονή και αυξημένες εκκρίσεις (πυκνότητα) με αποτέλεσμα σταδιακά το βρογχόλη να στενεύει. Ο αέρας δεν μπορεί να περάσει εύκολα και το παιδί δυσκολεύεται να αναπνεύσει.

Της περισσότερης φορές το συμπτώματα είναι ήπια και μπορούν να αντιμετωπιστούν στο σπίτι. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις που μπορεί να χρειαστεί εισαγωγή σε νοσοκομείο για πλήρως παρακολούθηση και αντιμετώπιση.

Ποια είναι τα συμπτώματα;

Η βρογχολίτιδα ξεκινά συνήθως σαν ένα απόρροια. Τα βρέφη μπορεί να έχει ρινορροια (μύτη που τρέχει ή υποκείμενο), βήχα ή/και πυρετός. Τα συμπτώματα αυτά διαρκούν περίπου 1-2 εβδομάδες.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων τα οποία χρειάζονται δεν εξελίσσονται σε βρογχίτιδα.

Στη συνέχεια τα συμπτώματα χειροτερεύουν:

- Ο βήχας γίνεται συχνότερος, ίσως παραγωγικός (με φλέγμα) και μπορεί να δώσει την εντύπωση πως το βρέφος «πνίγεται όταν βήχει».

- Η αναπνοή γίνεται πολύ γρήγορη (πυκνότητα) και μερικές φορές μπορεί να ακούγεται «βρόγχος» ή «σφύριγμα».
- Εξαιτίας της δυσκολίας στην αναπνοή το παιδί μπορεί να δυσκολεύεται να πει γάλα ή άλλα υγρά και να είναι ανήσυχος.
- Μπορεί να υπάρχουν συμπτώματα που δείχνουν πως το βρέφος δυσκολεύεται να αναπνεύσει: τα ρουθούνια αναγκαστικά, οι μάς σπάζουν στις πλευρές του βουλιού, ή φαίνεται πως το παιδί «πνίγεται» με την κατάληξη.

Σε σοβαρότερες περιπτώσεις (σπάνια):

- Η αναπνοή μπορεί να σταματήσει για λίγα δευτερόλεπτα (σπάνια) και το βρέφος να γίνει μπλε (σπάνια).
- Το παιδί μπορεί να είναι υπνοκόμο (σπάνια) και ιδρωμένο. Ίσως να είναι υποτονικό και να θέλει συνεχώς να κοιμάται.

Τα συμπτώματα της βρογχολίτιδας χειροτερεύουν κατά την 3η με 5η ημέρα από την έναρξη της νόσου και στη συνέχεια παρουσιάζουν σταδιακή βελτίωση. Η νόσος συνήθως διαρκεί 1-2 εβδομάδες. Σε ορισμένες περιπτώσεις παραμένει ο βήχας που μπορεί να διαρκέσει έως και 1 μήνα.

Τι πρέπει να κάνω αρχικά;

Στις περισσότερες περιπτώσεις η βρογχολίτιδα είναι ήπια και αντιμετωπίζεται εύκολα. Αυτό σημαίνει πως θα περάσει από μόνη της χωρίς να δημιουργήσει ιδιαίτερα προβλήματα.

Τα μικρότερα παιδιά (2 μηνών ή λιγότερα), όπως και εκείνα που γεννήθηκαν πρόωγα ή έχουν χρόνια καρδιοπνευμονικά προβλήματα μπορεί να παρουσιάσουν σοβαρότερη νόσο. Συμβουλευτείτε άμεσα τον παιδίατρό σας.

Οι πρώτες σας ενέργειες θα πρέπει να είναι καθαρά υποστηρικτικές:

- Εξασφαλίστε στο βρέφος ξηρότητα και ένα ήσυχο περιβάλλον.
- Στεφανίστε πως λαμβάνει την απαραίτητη ποσότητα υγρών. Διευκολύνετε το μακρότερο αλλά συχνότερο γάλασμα, ειδικά αν αναπνέει γρήγορα ή παρουσιάζει δυσκολία στην αναπνοή.
- Προσπαθήστε να διατηρήσετε τη μύτη του βρέφους ανοιχτή (πυκνότητα από τις, αν χρειάζεται, προετοιμασμένες αναρροφήσεις).

Η ξηρότητα, η χορηγία υγρών και η καθαριότητα της μύτης είναι σημαντικά για την αρχική αντιμετώπιση.

- Μπορείτε να δώσετε αντιπυρετικό για τον πυρετό στις συνηθισμένες δόσεις.
- Μην χορηγείτε κανένα άλλο φάρμακο χωρίς να σας το συστήσει ο παιδίατρός σας.

Οι ρινορροϊκές βρογχολίτιδες δεν χρειάζονται καμία φαρμακευτική αγωγή.

Η βρογχολίτιδα ξεκινάει με τον καιρό και το αναπνευστικό δεν είναι αποτελεσματικό.

- Αποφύγετε την επαφή με άλλα βρέφη και παιδιά.
- Πλένετε τα χέρια σας πριν και μετά την επαφή με το παιδί σας. Ο συχνότερος τρόπος μετάδοσης του RSV είναι με τα χέρια. Απλόχευα συχνά το δωμάτιό του.
- Αποφύγετε τη έκθεση του άρρωστου παιδιού σε καπνό τσιγάρου. Τα παιδιά που οι γονείς τους καπνίζουν στο σπίτι φαίνεται πως αρχίζουν να ξεπερνούν τη νόσο.

12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368:312-322.
2. Everard ML. Acute bronchiolitis and croup. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56:119-133.
3. Wohl MEB. Bronchiolitis. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia: WB Saunders – Elsevier; 2006: 423-432.
4. Rakshi K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1994; 71:463-469.
5. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354:847-852.
6. Everard ML. Respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease. In: Taussig LM, Landau LI, LeSouëf PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD, eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. Philadelphia: Mosby – Elsevier; 2008: 491-499.
7. Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:324-347.
8. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344:1917-1928.
9. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2009; 98:123-126.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. Nov 2006; available from url: www.sign.ac.uk
11. Ανθρακόπουλος Μ, Βαλερή Α, Παπαδάτος Ι, Πίπης Σ, Χατζημιχαήλ Α. Εισηγητική Επιτροπή. Θέση ομοφωνίας για την αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας. Από: Πρίφτης Κ, Ανθρακόπουλος Μ, επιμελητές έκδοσης. Ελληνικές Ομοφωνίες για τη Διάγνωση και Αντιμετώπιση Ασθματικού Παροξυσμού, Οξείας Βρογχιολίτιδας, Οξείας Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας. Αθήνα: Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία; 2003: 49-84 και 115-120.
12. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118:1774-1793.
13. Viswanathan M, King VJ, Bordley C, Honeycutt AA, Wittenborn J, Jackman AM, et al. Management of bronchiolitis in infants and children, Rockville MD, U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. Evidence Report/Technology Assessment Number 69. Available from url: <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/broncnp.htm>.
14. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics* 2010; 125:342-349.
15. Turner T, Wilkinson F, Harris C, Mazza D; Health for Kids Guideline Development Group. Evidence based guideline for the management of bronchiolitis. *Aust Fam Physician* 2008; 37(6 Spec No):6-13. Full guideline at: www.mihsr.monash.org/hfk/pdf/hfkbronchiolitisguideline.pdf.
16. Green RJ, Zar HJ, Jeena PM, Madhi SA, Lewis H. South African guideline for the diagnosis, management and prevention of acute viral bronchiolitis in children. *S Afr Med J* 2010; 100:320, 322-325.
17. Bourke T, Shields M. Bronchiolitis. *Clin Evid (Online)*. 2011; 11:308.
18. Lakhnypaul M, Armon K, Eccleston P, MacFaul R, Smith S, Vyas H, et al. An evidence based guideline for the management of children presenting with acute breathing difficulty. Nottingham: University of Nottingham; 2002. Available from url: <http://www.nottingham.ac.uk/paediatric-guideline/breathingguideline.pdf>.
19. Bronchiolitis Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants 1 year of age or less presenting with a first time episode. Cincinnati: Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2005. Available from url: <http://www.cincinnatichildrens.org/NR/rdonlyres/0B7B99D7-DB3E-4186-B2FC-71539E23421E/0/bronchiolitisguideline.pdf>.
20. Medical Advisory Team, Princess Margaret Hospital for Children. Clinical practice guideline: bronchiolitis. Perth: Princess Margaret Hospital for Children; Issued: October 2008, Reviewed: 2010. Available from url: http://www.pmh.health.wa.gov.au/development/manuals/clinical_practice_guidelines/documents/bronchiolitis_cpg.pdf.
21. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991; 163:693-698.
22. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 246:429-437.

23. O'Donnell R. Features of respiratory syncytial virus. *Pediatr Child Health* 2008; 19:43-47.
24. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33:792-796.
25. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003; 143(Suppl 5):S112-S117.
26. Purcel K, Fergie J, Driscoll. Children's Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:418-423.
27. Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980; 141:98-102.
28. Hall CB, Douglas RG Jr, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immune* 1981; 33:779-783.
29. Hall WJ, Hall CB, Speers DM. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Ann Intern Med* 1978; 88:203-205.
30. Shay DK, Holman RC, Roosevelt DC, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis* 2001; 183:16-22.
31. Leader S, Kohlhaase K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2003; 143(Suppl 5):S127-S132.
32. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140:543-546.
33. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991; 163:693-698.
34. Tsoia MN, Kafetzis D, Danelatou K, Astral H, Kallergi K, Spyridis P, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece. *Eur J Epidemiol* 2003; 18:55-61.
35. Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59:586-590.
36. Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, Keness Y, Wolf D, Amirav I, et al. Sole pathogen in acute bronchiolitis: is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:e7-e10.
37. Antunes H, Rodrigues H, Silva N, Ferreira C, Carvalho F, Ramalho H, et al. Etiology of bronchiolitis in a hospitalized pediatric population: prospective multicenter study. *J Clin Virol* 2010; 48:134-136.
38. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* 2010; 95:35-41.
39. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu CA Jr, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008; 15:111-118.
40. Manoha C, Espinoza S, Aho SL, Huet F, Pothier P. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RV infections in young children. *J Clin Virol* 2007; 38:221-226.
41. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr* 2010; 99:883-887.
42. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsoia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1285-1289.
43. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:213-217.
44. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, Deschilde A, Forget C, et al. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS One* 2009; 4:e4596.
45. Mejías A, Chávez-Bueno, Ramilo O. Human metapneumovirus: a not so new virus. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:1-10.
46. Papenburg J, Boivin G. The distinguishing features of human metapneumovirus and respiratory

- syncytial virus. *Rev Med Virol* 2010; 20:245-260.
47. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A, Tsolia M, Gourgiotis D, Liapi-Adamidou G, et al. Human metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol* 2004; 30:267-270.
 48. Mamas IN, Koutsafiki C, Nika E, Vgia F, Zaravinos A, Priftis KN, et al. Detection of human metapneumovirus in infants with acute respiratory tract infection. *Mol Med Report* 2011; 4:267-271.
 49. Milder E, Arnold JC. Human metapneumovirus and human bocavirus in children. *Pediatr Res* 2009; 65:78R-83R.
 50. Jacques J, Moret H, Renois F, L  v  que N, Motte J, Andr  oletti L. Human bocavirus quantitative DNA detection in French children hospitalized for acute bronchiolitis. *J Clin Virol* 2008; 43:142-147.
 51. Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Saleh N, et al. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:320-324.
 52. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 357:1545-1555.
 53. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in children. *N Engl J Med* 2009; 360:588-598.
 54. Bourgeois FT, Valin C, McAdam AJ, Mandle KD. Relative impact of influenza and respiratory syncytial virus in young children. *Pediatrics* 2009; 124:e1072-e1080.
 55. Simoes EA, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(Suppl 2):S13-S18.
 56. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, Eis-H  binger AM, Schildgen O, Weimann E, et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr* 2007; 166:1273-1283.
 57. Constantopoulos AG, Kafetzis DA, Syrogiannopoulos GA, Roilides EJ, Malaka-Zafiriou EE, Sbyrakis SS, et al. Burden of respiratory syncytial viral infections on paediatric hospitals: a two-year prospective epidemiological study. *Eur J Clin Infect Dis* 2002; 21:102-107.
 58. Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23:7-18.
 59. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol* 2007; 20:108-119.
 60. Sabogal C, Auais A, Napchan G, Suguihara C, Bancalari E, Piedimonte G. Effect of respiratory syncytial virus on apnea in weanling rats. *Pediatr Res* 2005; 57:819-825.
 61. Stock C, Teyssier G, Pichot V, Goffaux P, Barthelemy J-C, Patural H. Autonomic dysfunction with early respiratory syncytial virus-related infection. *Auton Neurosci* 2010; 156:90-95.
 62. Breary SP, Smyth RL. Pathogenesis of RSV. In: Cane P, ed. *Respiratory Syncytial Virus. Perspectives in Medical Virology*; Volume 14. Philadelphia: Elsevier BV; 2007:141-162.
 63. Hull J. Genetic susceptibility to RSV. In: Cane P, ed. *Respiratory syncytial virus. Perspectives in Medical Virology*; Volume 14. Philadelphia: Elsevier BV; 2007:115-139.
 64. Openshaw PJ, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:541-555.
 65. Dakhama A, Lee YM, Gelfand EW. Virus-induced airway dysfunction. Pathogenesis and biomechanisms. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(Suppl 11):S159-S169.
 66. Everard ML, Swarbrick A, Wraitham M, McIntyre J, Dunkley C, James PD, et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 1994; 71:428-432.
 67. Abu-Harb M, Bell F, Finn A, Rao WH, Nixon L, Shale D, et al. IL-8 and neutrophil elastase levels in the respiratory tract of infants with RSV bronchiolitis. *Eur Respir J* 1999; 14:139-143.
 68. Bataki EL, Evans GS, Everard ML. Respiratory syncytial virus and neutrophil activation. *Clin Exp Immunol* 2005; 140:470-477.
 69. Othumpangat S, Gibson LF, Samsell L, Piedimonte G. NGF is an essential survival factor for bronchial epithelial cells during respiratory syncytial virus infection. *PLoS One* 2009; 31:e6444.
 70. Rosengerg HF, Dyer KD, Domachowske JB. Respiratory viruses and eosinophils: exploring the

- connections. *Antiviral Res* 2009; 83:1-9.
71. Da Dalt L, Callegaro S, Carraro S, Andreola B, Corradi M, Baraldi E. Nasal lavage leukotrienes in infants with RSV bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18:100-104.
 72. Jones A, Morton I, Hobson L, Evans GS, Everard ML. Differentiation and immune function of human dendritic cells following infection by respiratory syncytial virus. *Clin Exp Immunol* 2006; 143:513-522.
 73. Hobson L, Everard ML. Persistent of respiratory syncytial virus in human dendritic cells and influence of nitric oxide. *Clin Exp Immunol* 2008; 151:359-366.
 74. Hosakote YM, Jantzi PD, Esham DL, Spratt H, Kurosky A, Casola A, et al. Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe RSV bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1550-1560.
 75. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection – a systematic review. *Crit Care* 2006; 10:R107.
 76. Marks MI. Respiratory syncytial virus infection: the expanded clinical spectrum. *Clin Pediatr (Phila)* 1993; 32:461-462.
 77. Njoku DB, Kliegman RM. Atypical extrapulmonary presentations of severe RSV infection requiring intensive care. *Clin Pediatr* 1993; 32:455-460.
 78. Gozal D, Colin AA, Jaffe M, Hochberg Z. Water, electrolyte, and endocrine homeostasis in infants with bronchiolitis. *Pediatr Res* 1990; 27:204-209.
 79. Van Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, van der Voort E, Neijens HJ, Hackeng WH. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory syncytial virus. *Arch Dis Child* 1990; 65:1237-1239.
 80. Kim KK, Frankel LR. The need for inotropic support in a subgroup of infants with severe life-threatening respiratory syncytial virus infection. *J Invest Med* 1997; 45:469-473.
 81. Thomas JA, Raroque S, Scott WA, Toro-Figueroa LO, Levin DL. Successful treatment of severe myocarditis in infants with respiratory syncytial virus infections: two cases and a literature review. *Crit Care Med* 1997; 25:880-886.
 82. Hammer J, Numa A, Newth CJ. Acute respiratory distress syndrome caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:176-183.
 83. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:997-1000.
 84. Petruzella FD, Gorelick MH. Duration of illness in infants with bronchiolitis evaluated in the emergency department. *Pediatrics* 2010; 126:285-290.
 85. Fouzas S, Priftis KN, Anthracopoulos MB. Pulse oximetry in pediatric practice. *Pediatrics* 2011; 128:740-752.
 86. Maneker AJ, Petrack EM, Krug SE. Contribution of routine pulse oximetry to evaluation and management of patients with respiratory tract illness in a pediatric emergency department. *Ann Erg Med* 1995; 25:36-40.
 87. Mansbach JM, Clark S, Christopher NC, Lo Vecchio F, Kunz S, Acholonu U, et al. Prospective multicenter study of bronchiolitis: predicting safe discharges from the emergency department. *Pediatrics* 2008; 121:680-688.
 88. Mallory MD, Shay DK, Garrett J, Bordley WC. Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit. *Pediatrics* 2003; 111:e45-e451.
 89. Schroeder AR, Marmor AK, Pantell RH, Newman TB. Impact of pulse oximetry and oxygen therapy on length of stay in bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:527-530.
 90. Unger S, Cunningham S. Effect of oxygen supplementation on length of stay for infants hospitalized with acute viral bronchiolitis. *Pediatrics* 2008; 121:470-475.
 91. Cunningham S, McMurray A. Observational study of two oxygen saturation targets for discharge in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2011; [Epub ahead of print].
 92. Urschitz MS, Wolff J, Sokollik C, Eggebrecht E, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M, et al. Nocturnal arterial oxygen saturation and academic performance in a community sample of children. *Pediatrics* 2005; 115:e204 –e209.

93. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1990; 26:209-211.
94. Kneyber MC, Moons KG, de Groot R, Moll HA. Predictors of a normal chest x-ray in respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:277-283.
95. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, babyn P, Stephens D, MacPhee S, Mokanski M, Khaikin S, Dick P. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2007; 150:429-483.
96. Yong JH, Schuh S, Rashidi R, Venderby S, Lau R, Laporte A, Nauenberg E, Ungar WJ. A cost effectiveness analysis of omitting radiography in diagnosis of acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:122-127.
97. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis. A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:119-126
98. Bilavsky E, Shouval DS, Yarden-Bilavsky H, Fisch N, Ashkenazi S, Amir J. A prospective study of the risk for serious bacterial infection in hospitalized febrile infants with or without bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:269-270
99. Luginbuhl LM, Newman TB, Pantell RH, Finch SA, Wasserman RC. Office-based treatment and outcomes for febrile infants with clinically diagnosed bronchiolitis. *Pediatrics* 2008; 122:947-954.
100. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004; 113:1728-1734.
101. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:963-967.
102. Psarras S, Papadopoulos MG, Johnston SL. Diagnosis of viral respiratory illness: practical applications. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia: WB Saunders – Elsevier; 2006:388-403.
103. Henrickson KJ, Hall CB. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(Suppl 11):S36-S40.
104. Ginocchio CC. Detection of respiratory viruses using non-molecular based methods. *J Clin Virol*. 2007; 40(Suppl 1):S11-S14.
105. Murdoch DR, Jennings LC, Bhat N, Anderson TP. Emerging advances in rapid diagnostics of respiratory infections. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24:791-807.
106. Beck ET, Henrickson KJ. Molecular diagnosis of respiratory viruses. *Future Microbiol* 2010; 5:901-916.
107. Court SD. The definition of acute respiratory illness in children. *Postgrad Med J* 1973; 49:771-776.
108. Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. *Am J Dis Child* 1972; 123:227-228.
109. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics* 1987; 79:939-945.
110. Reijonen T, Korppi M, Pitkääkangas S, Remes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149:686-692.
111. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:106-109.
112. Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Kean V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1994; 93:907-912.
113. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998; 101:361-368.
114. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991; 145:151-155.
115. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990; 335:1259-1261.
116. Walsh P, Rothenberg SJ, O'Doherty S, Hoey H, Healy R. A validated clinical model to predict the

- need for admission and length of stay in children with acute bronchiolitis. *Eur J Emerg Med* 2004; 11:265-272.
117. Voets S, van Berlaer G, Hachimi-Idrissi S. Clinical predictors of the severity of bronchiolitis. *Eur J Emerg Med* 2006; 13:134-138.
 118. Santanello NC, Norquist JM, Nelsen LM, Williams VS, Hill CD, Bisgaard H. Validation of a pediatric caregiver diary to measure symptoms of postacute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:31-38.
 119. Rietveld E, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Huysman MW, de Groot R, Moll HA, et al. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children. Development of a clinical prediction rule. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:201-207.
 120. Garcia CG, Bhoire R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics* 2010; 126:e1453-e1460.
 121. Houben ML, Bont L, Wilbrink B, Belderbos ME, Kimpen JL, Gerard HA, et al. Clinical prediction rule for RSV bronchiolitis in healthy newborns: prognostic birth cohort study. *Pediatrics* 2011; 127:35-41.
 122. Marlais M, Evans J, Abramson E. Clinical predictors of admission in infants with acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2011; 96:648-652.
 123. Fryzek JP, Martone WL, Groothuis JR. Trends in chronologic age and infant respiratory syncytial virus hospitalization: an 8-year cohort study. *Adv Ther* 2011; 28:195-201.
 124. Eriksson M, Bennet R, Rotzén-Östlund M, von Sydow M, Zweygberg Wirgart B. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr* 2002; 91:593-598.
 125. Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort. *Pediatrics* 2008; 122:1196-1203.
 126. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995; 126:212-219.
 127. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH, et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003; 162:230-236.
 128. Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DS, Mitchell I, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:806-814.
 129. Broughton S, Roberts A, Fox G, Pollina E, Zuckerman M, Chaudhry S, et al. Prospective study of healthcare utilisation and respiratory morbidity due to RSV infection in prematurely born infants. *Thorax* 2005; 60:1039-1044.
 130. Simões EA, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalization of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP study. *Respir Res* 2008; 9:78.
 131. Medrano López C, Garcia-Guereta L; CIVIC Study Group. Community-acquired respiratory infections in young children with congenital heart diseases in the palivizumab era: the Spanish 4-season civic epidemiologic study. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:1077-1082.
 132. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics* 2005; 115:e7-14.
 133. Simões EA. Maternal smoking, asthma, and bronchiolitis: clear-cut association or equivocal evidence? *Pediatrics* 2007; 119:1210-1212.
 134. Spencer N, Logan S, Scholey S, Gentle S. Deprivation and bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1996; 74:50-52.
 135. O'Donnell DR, Parslow RC, Draper ES. Deprivation, ethnicity and prematurity in infant respiratory failure in PICU in the UK. *Acta Paediatr* 2010; 99:1186-1191.

136. Bulkow LR, Singleton RJ, Karron RA, Harrison LH, Alaska RSV Study Group. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection among Alaska Native children. *Pediatrics* 2002; 109:210-216.
137. Miller EK, Williams JV, Gebretsadik T, Carroll KN, Dupont WD, Mohamed YA, et al. Host and viral factors associated with severity of human rhinovirus-associated infant respiratory tract illness. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:883-891.
138. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr* 1998; 157:215-220.
139. Barben JU, Robertson CF, Robinson PJ. Implementation of evidence-based management of acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 2000; 36:491-497.
140. Kimpen JL, Schaad UB. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society of Paediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:479-481.
141. Kini NM, Robbins JM, Kirschbaum MS, Frisbee SJ, Kotagal UR, for the Child Health Accountability Initiative. Inpatient care for uncomplicated bronchiolitis. Comparison with Milliman and Robertson guidelines. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:1323-1327.
142. Christakis DA, Cowan CA, Garrison MM, Molteni R, Marcuse E, Zerr DM. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2005; 115:878-884.
143. Mansbach JM, Emond JA, Camargo CA. Bronchiolitis in US emergency departments 1992 to 2000. *Pediatr Emerg Care* 2005; 21:242-247.
144. Law BJ, de Carvalho V, and the Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Respiratory syncytial virus infection hospitalized Canadian children: regional differences in patient populations and management practices. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:659-663.
145. Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson J, Dobson S, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1996; 129:390-395.
146. Plint AC, Johnson DW, Wiebe N, Bulloch B, Pusic M, Joubert G, et al. Practice variation among pediatric emergency departments in the treatment of bronchiolitis. *Acad Emerg Med* 2004; 11:353-360.
147. Vogel AM, Lennon DR, Harding JE, Pinnock RE, Graham DA, Grimwood K, et al. Variations in bronchiolitis management between five New Zealand hospitals: can we do better? *J Paediatr Child Health* 2003; 39:40-45.
148. Babl FE, Sheriff N, Neutze J, Borland M, Oakley E. Bronchiolitis management in pediatric emergency departments in Australia and New Zealand. A PREDICT study. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24:656-658.
149. Brand PL, Vaessen-Weberne AA on behalf of the Dutch Paediatric Respiratory Society. Differences in the management of bronchiolitis between hospitals in the Netherlands. *Eur J Pediatr* 2000; 159:343-347.
150. Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C, Steele R, Schoettker PJ, Atherton HD, et al. Evaluation of an evidence-based guideline. *Pediatrics* 1999; 104:1334-1341.
151. Wilson SD, Dahl BB, Wells RD. An evidence based clinical pathway for bronchiolitis safely reduces antibiotic overuse. *Am J Med Qual* 2002; 17:195-199.
152. Muething S, Schoettker PJ, Gerhardt WE, Atherton HD, Britto MT, Kotagal UR. Decreasing overuse of therapies in the treatment of bronchiolitis by incorporating evidence at the point of care. *J Pediatr* 2004; 144:703-710.
153. Cheney J, Barber S, Altamirano L, Cheney M, Williams C, Jackson M, et al. A clinical pathway for bronchiolitis is effective in reducing readmission rates. *J Pediatr* 2005; 147:622-626.
154. Barben J, Kuehni CE, Trachsel D, Hammer J; Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Management of acute bronchiolitis: can evidence based guidelines alter clinical practice? *Thorax* 2008; 63:1103-1109.
155. Perlstein PH, Kotagal UR, Schoettker PJ, Atherton HD, Farrell MK, Gerhardt WE, et al. Sustaining the implementation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc*

- Med 2000; 154:1001-1007.
156. Touzet S, Réfabert L, Letrilliart L, Ortolan B, Colin C. Impact of consensus development conference guidelines on primary care of bronchiolitis: are national guidelines being followed? *J Eval Clin Pract* 2007; 13:651-656.
 157. Reynolds EO, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963; 63:1205-1207.
 158. Poets CF. When do infants need additional inspired oxygen? A review of the current literature. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:424-428.
 159. Rojas-Reyes MX, Rugeles G, Charry-Anzola LP. Oxygen therapy for lower respiratory tract infections in children between 3 months and 15 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1):CD005975.
 160. Sung V, Massie J, Hochmann MA, Carlin JB, Jamesen K, Robertson CF. Estimating inspired oxygen concentration delivered by nasal prongs in children with bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 2008; 44:14-18.
 161. Umoren R, Odey F, Meremikwu MM. Steam inhalation or humidified oxygen for acute bronchiolitis in children up to three years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1):CD006435.
 162. Bajaj L, Turner CG, Bothner J. A randomized trial of home oxygen therapy from the emergency department for acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 117:633-640.
 163. Tie SW, Hall GL, Peter S, Vine J, Verheggen M, Pascoe EM, et al. Home oxygen for children with acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2009; 94:641-643.
 164. Khoshoo V, Edell D. Previously healthy infants may have increased risk of aspiration during respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatrics* 1999; 104:1389-1390.
 165. Stocks J. Effect of nasogastric tubes on nasal resistance during infancy. *Arch Dis Child* 1980; 55:17-21.
 166. Sporik R. Why block a small hole? The adverse effects of nasogastric tubes. *Arch Dis Child* 1994; 71:393-394.
 167. Milner AD. Why block a small hole? The adverse effects of nasogastric tubes. Commentary. *Arch Dis Child* 1994; 71:394.
 168. Sammartino L, James D, Goutzamanis J, Lines D. Nasogastric rehydration does have a role in acute paediatric bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 2002; 38:321-323.
 169. Kennedy N, Flanagan N. Is nasogastric fluid therapy a safe alternative to the intravenous route in infants with bronchiolitis? *Arch Dis Child* 2005; 90:320-321.
 170. Wells DA, Gillies D, Fitzgerald DA. Positioning for acute respiratory distress in hospitalised infants and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD003645.
 171. Perotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD004873.
 172. Schechter MS. Airway clearance applications in infants and children. *Respir Care* 2007; 52:1382-1390.
 173. Postiaux G, Louis J, Labasse HC, Gerroldt J, Kotik AC, Lemuhot A, et al. Effects of an alternative chest physiotherapy regimen protocol in infants with RSV bronchiolitis. *Respir Care* 2011; 56:989-994.
 174. Gajdos V, Katsahian S, Beydon N, Abadie V, de Pontual L, Larrar S, et al. Effectiveness of chest physiotherapy in infants hospitalized with acute bronchiolitis: a multicenter, randomized, controlled trial. *PLoS Med* 2010; 28:7:e1000345.
 175. Leclerc F, Scalfaro P, Noizet O, Thumerelle C, Dorkenoo A, Fourier C. Mechanical ventilatory support in infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:197-204.
 176. Davidson C, Ventre KM, Luchetti M, Randolph AG. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:482-489.
 177. Greenough A. Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10(Suppl 1):S26-S28.
 178. Ventre KM, Wolf GK, Arnold JH. Pediatric respiratory diseases: 2011 update for Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:325-338.
 179. Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4):CD006915.

180. Iglesias Fernández C, Huidobro Fernández B, Míguez Navarro C, Guerrero Soler M, Vázquez López P, Marañón Pardillo R. Heliox-driven bronchodilator nebulization in the treatment of infants with bronchiolitis. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70:40-44. [Article in Spanish].
181. Shah PS, Ohlsson A, Shah P. Continuous negative extrathoracic pressure or continuous positive airway pressure for acute hypoxemic respiratory failure in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1):CD003699.
182. Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, Minasian CC, Kozłowska WJ, Carr SB. Randomized controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2008; 93:45-47.
183. Kornecki A, Shemie SD. Bronchodilators and RSV-induced respiratory failure: agonizing about β_2 -agonists. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:4-5.
184. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:127-137.
185. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta 2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 100:233-239.
186. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12):CD001266.
187. Tinsa F, Ben Rhouma A, Ghaffari H, Boussetta K, Zouari B, Brini I, et al. A randomized controlled trial of nebulized terbutaline for the first acute bronchiolitis in infants less than 12-months-old. *Tunis Med* 2009; 87:200-203.
188. O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. Paradoxical deterioration in lung function after nebulised salbutamol in wheezy infants. *Lancet* 1986; 2:1424-1425.
189. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991; 66:1061-1064.
190. Tal A, Sanchez I, Pasterkamp H. Respirosonography in infants with acute bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991; 145:1405-1410.
191. Hughes DM, Le Souef PN, Landau LI. Effect of salbutamol on respiratory mechanics in bronchiolitis. *Pediatr Res* 1987; 22:83-86.
192. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (6):CD003123.
193. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulised epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349:27-35.
194. Stokes GM, Milner AD, Hodges IG, Henry RL. Nebulised ipratropium bromide in wheezy infants and young children. *Eur J Respir Dis* 1983; 128(Pt 2):494-498.
195. Henry RL, Milner AD, Stokes GM. Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983; 58:925-926.
196. Seidenberg J, Masters IB, Hudson I, Olinsky A, Phelan PD. Effect of ipratropium bromide on respiratory mechanics in infants with acute bronchiolitis. *Aust Paediatr J* 1987; 23:169-172.
197. Chowdhury D, al Howasi M, Khalil M, al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S. The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial. *Ann Trop Paediatr* 1995; 15:77-84.
198. Wesley AG, Paruk F, Broughton MH, Gouws E. Ipratropium bromide delivered by metered-dose aerosol to infant wheezers. *S Afr Med J* 1991; 79:536-538.
199. Everard M, Bara A, Kurian M, N'Diaye T, Dusharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3):CD001279.
200. Karadag B, Ceran O, Guven G, Dursun E, Ipek IO, Karakoc F, et al. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis – a clinical trial. *Respiration* 2008; 76:283-287.
201. Brooks LJ, Cropp GJ. Theophylline therapy in bronchiolitis. A retrospective study. *Am J Dis Child* 1981; 135:934-936.
202. Outwater KM, Crone RK. Management of respiratory failure in infants with acute viral bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1984; 138:1071-1075.
203. Ramesh P, Samuels M. Are methylxanthines effective in preventing or reducing apnoeic spells

- in infants with bronchiolitis? *Arch Dis Child* 2005; 90:321-322.
204. Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rational. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:36-40.
 205. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4):CD006458.
 206. Grewal S, Ali S, McConnell DW, Vandermeer B, Klassen TP. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis in the emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163:1007-1012.
 207. Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Akcu N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:41-47.
 208. Al-Ansari K, Sakran M, Davidson BL, El Sayyed R, Mahjoub H, Ibrahim K. Nebulized 5%, or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 2010; 157:630-634.
 209. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, , et al. Glucocorticosteroids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (10):CD004878.
 210. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, et al. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d1714.
 211. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med* 2007; 357:331-339.
 212. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009; 360:2079-2089.
 213. Sumner A, Coyle D, Mitton C, Johnson DW, Patel H, Klassen TP, et al. Cost-effectiveness of epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 2010; 126:623-631.
 214. Tschanz SA, Makanya AN, Haenni B, Burri PH. Effects of neonatal high-dose short-term glucocorticoid treatment on the lung: a morphologic and morphometric study in the rat. *Pediatr Res* 2003; 53:72-80.
 215. Blom DJ, Ermers M, Bont L, Van Aalderen WM, van Woensel JB. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD004881. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1):CD004881, withdrawn.
 216. Ermers MJ, Rovers MM, van Woensel JB, Kimpen JL, Bont LJ. The effect of high dose inhaled corticosteroids on wheeze in infants after respiratory syncytial virus infection: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2009; 338:b897.
 217. Richter H, Sheddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998; 132:849-853.
 218. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised control trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Arch Dis Child* 1999; 80:343-347.
 219. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang AT, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325:24-29.
 220. Moler FW, Bandy KP, Custer JR. Ribavirin therapy for acute bronchiolitis: need for appropriate controls. *J Pediatr* 1991; 119:509-510.
 221. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD000181. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5):CD000181, withdrawn.
 222. Chen CH, Lin YT, Yang YH, Wang LC, Lee JH, Kao CL, et al. Ribavirin for respiratory syncytial virus bronchiolitis reduced the risk of asthma and allergen sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:166-172.
 223. Fuller HL, Del Mar CB. Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4):CD004883. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9):CD004883, withdrawn.
 224. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections 912 infants and children hospitalized

- for treatment of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:267-269.
225. Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with of RSV infection. *J Pediatr* 1988; 113:266-271.
 226. Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac MO Jr, McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:1207-1214.
 227. Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klar A, Hurvitz H. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child* 2000; 83:317-319.
 228. Friis B, Andersen P, Brenoe E, Hornsleth A, Jensen A, Knudsen FU, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984; 59:1038-1045.
 229. Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (6):CD005189.
 230. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29:91-97.
 231. Kneyber MC, van Woensel JB, Uijtendaal E, Uiterwaal CS, Kimpen JL. Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease: a randomized equivalence trial. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:142-149.
 232. Chang AB, Grimwood K, White AV, MacLennan C, Sloots TP, Sive A, et al. Randomized placebo-controlled trial on azithromycin to reduce the morbidity of bronchiolitis in indigenous Australian infants: rationale and protocol. *Trials* 2011; 12:94.
 233. Amirav I, Luder AS, Kruger N, Borovitch Y, Babai I, Miron D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2008; 122:e1249-e1255.
 234. Zedan M, Gamil N, El-Assmy M, Fayed E, Nasef N, Fouda A, et al. Montelukast as an episodic modifier for acute viral bronchiolitis: a randomized trial. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:147-153.
 235. Bisgaard H; Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:379-383.
 236. Bisgaard H, Flores-Nunes A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:854-860.
 237. Proesmans M, Sauer K, Govaere E, Raes M, De Bilderling G, De Boeck K. Montelukast does not prevent reactive airway disease in young children hospitalized for RSV bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2009; 98:1830-1834.
 238. Kim CK, Choi J, Kim HB, Callaway Z, Shin BM, Kim JT, et al. A randomized intervention of montelukast for post-bronchiolitis. *J Pediatr* 2010; 156:749-754.
 239. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999; 104:e39.
 240. Mallol J, Sly PD. Effect of chloral hydrate on arterial oxygen saturation in wheezy infants. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5:96-99.
 241. Wohl ME, Chernick V. Treatment of acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349:82-83.
 242. Zwerdling RG, O'Sullivan BP. Treatment of bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349:1384-1385.
 243. Ralston S, Roohi M. A randomized, controlled trial of nasal phenylephrine in infants hospitalized for bronchiolitis. *J Pediatr* 2008; 153:795-798.
 244. Livni G, Rachmel A, Marom D, Yaari A, Tirosh N, Ashkenazi S. A randomized, double-blind study examining the comparative efficacies and safety of inhaled epinephrine and nasal decongestant in hospitalized infants with acute bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:71-73.
 245. Barreira ER, Precioso AR, Bousso A. Pulmonary surfactant in respiratory syncytial virus bronchiolitis: the role in pathogenesis and clinical implications. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:415-420.
 246. Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1):CD005150. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1):CD005150, withdrawn
 247. Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, Maxvold NJ, Garver KA, Rubin BK, et al. Efficacy of recombinant

- human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001; 120:203-208.
248. Boogaard R, Hulsmann AR, van Veen L, Vaessen-Verberne AA, Yap YN, Sprij AJ, et al. Recombinant human deoxyribonuclease in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2007; 131:788-795.
 249. Higgins PG, Barrow GI, Tyrrell DA, Isaacs D, Gauci CL. The efficacy of intranasal interferon alpha-2a in respiratory syncytial virus infection in volunteers. *Antiviral Res* 1990; 14:3-10.
 250. Chipps BE, Sullivan WF, Portnoy JM. Alpha-2A-interferon for treatment of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 1983; 12:653-658.
 251. Sung RY, Yin J, Oppenheimer SJ, Tam JS, Lau J. Treatment of respiratory syncytial virus infection with recombinant interferon alpha-2a. *Arch Dis Child* 1993; 69:440-442.
 252. Prandota J. Furosemide: progress in understanding its diuretic, anti-inflammatory, and bronchodilating mechanism of action, and use in the treatment of respiratory tract diseases. *Am J Ther* 2002; 9:317-328.
 253. Van Bever HP, Desager KN, Pauwels JH, Wojciechowski M, Vermeire PA. Aerosolized furosemide in wheezy infants: a negative report. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:16-20.
 254. Bar A, Srugo I, Amirav I, Naftali G, Kugelman A. Inhaled furosemide in hospitalized infants with viral bronchiolitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:261-267.
 255. Neuzil KM, Gruber WC, Chytil F, Stahlman MT, Engelhardt B, Graham BS. Serum vitamin A levels in respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1994; 124:433-436.
 256. Neuzil KM, Gruber WC, Chytil F, Stahlman MT, Graham BS. Safety and pharmacokinetics of vitamin A therapy for infants with respiratory syncytial virus infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1191-1193.
 257. Bresee JS, Fischer M, Dowell SF, Johnston BD, Biggs VM, Levine RS, et al. Vitamin A therapy for children with respiratory syncytial virus infection: a multicenter trial in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:777-782.
 258. Quinlan KP, Hayani KC. Vitamin A and respiratory syncytial virus infection. Serum levels and supplementation trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:25-30.
 259. Dowell SF, Papic Z, Bresee JS, Larrañaga C, Mendez M, Sowell AL, et al. Treatment of respiratory syncytial virus infection with vitamin A: a randomized, placebo-controlled trial in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:782-786.
 260. Kong XT, Fang HT, Jiang GO, Zhai SZ, O'Connell DL, Brewster DR. Treatment of acute bronchiolitis with Chinese herbs. *Arch Dis Child* 1993; 68:468-471.
 261. Brown L, Dannenberg B. Pulse oximetry in discharge decision-making: a survey of emergency physicians. *CJEM* 2002; 4:388-393.
 262. Kemper AR, Kennedy EJ, Dechert RE, Saint S. Hospital readmission for bronchiolitis. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44:509-513.
 263. Hewson PH, Humphries SM, Robertson DM, McNamara JM, Robinson MJ. Markers of serious illness in infants under 6 months old presenting to a children's hospital. *Arch Dis Child* 1990; 65:750-756.
 264. Pinnington LL, Smith CM, Ellis RE, Morton RE. Feeding efficiency and respiratory integration in infants with acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2000; 137:523-526.
 265. Hall CB. The spread of influenza and other respiratory viruses: complexities and conjectures. *Clin Infect Dis* 2007; 45:353-359.
 266. Madge P, Paton JY, McColl JH, Mackie PL. Prospective controlled study of four infection-control procedures to prevent nosocomial infection with respiratory syncytial virus. *Lancet* 1992; 340:1079-1083.
 267. Hall CB, Geiman JM, Douglas RG Jr, Meagher MP. Control of nosocomial respiratory syncytial viral infections. *Pediatrics* 1978; 62:728-732.
 268. Gala CL, Hall CB, Schnabel KC, Pincus PH, Blossom P, Hildreth SW, et al. The use of eye-nose goggles to control nosocomial respiratory syncytial virus infection. *JAMA* 1986; 256:2706-2708.
 269. Leclair JM, Freeman J, Sullivan BF, Crowley CM, Goldmann DA. Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infections through compliance with glove and gown isolation precau-

- tions. *N Engl J Med* 1987; 317:329-334.
270. Krasinski K, LaCouture R, Holzman RS, Waithe E, Bonk S, Hanna B. Screening for respiratory syncytial virus and assignment to a cohort at admission to reduce nosocomial transmission. *J Pediatr* 1990; 116:894-898.
 271. Isaacs D, Dickson H, O'Callaghan C, Sheaves R, Winter A, Moxon EB. Handwashing and cohorting in prevention of hospital acquired infections with respiratory syncytial virus. *Arch Dis Child* 1991; 66:227-231.
 272. Macartney KK, Gorelick MH, Manning ML, Hodinka RL, Bell LM. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness of infection control. *Pediatrics* 2000; 106:520-526.
 273. Hall CB, Douglas RG Jr. Nosocomial respiratory syncytial viral infections. Should gowns and masks be used? *Am J Dis Child* 1981; 135:512-515.
 274. Langley M, LeBlanc JC, Wang EE, Law BJ, MacDonald NE, Mitchell I, et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in Canadian pediatric hospitals: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study. *Pediatrics* 1997; 100:943-946.
 275. Adcock PM, Stout GG, Hauck MA, Marshall GS. Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:842-846.
 276. Woo PC, Chiu SS, Seto W-H, Peiris M. Cost-effectiveness of rapid diagnosis of viral respiratory tract infections in pediatric patients. *J Clin Microbiol* 1997; 35:1579-1581.
 277. Henrickson KJ. Cost-effective use of rapid diagnostic techniques in the treatment and prevention of viral respiratory infections. *Pediatr Ann* 2005; 34:24-31.
 278. Wang EE, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD0051725. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3):CD001725, withdrawn.
 279. Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH Jr, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants with and children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1998; 133:492-499.
 280. Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis* 2009; 9:106.
 281. IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102:531-537.
 282. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143:532-540.
 283. Chang R-K, Chen AY. Impact of palivizumab on RSV hospitalizations for children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2010; 31:90-95.
 284. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *Pediatrics* 2003; 112:1442-1446.
 285. Meissner HC, Long SS, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *Pediatrics* 2003; 112:1447-1452.
 286. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha I, McKoy N. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (2):CD007743.
 287. Prais D, Danino D, Schonfeld T, Amir J. Impact of palivizumab on admission to the ICU for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey. *Chest* 2005; 128:2765-2771.
 288. Groothuis JR. Safety of palivizumab in preterm infants 29 to 32 weeks' gestational age without chronic lung disease to prevent serious respiratory syncytial virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:414-417.
 289. Lacaze-Masmonteil T, Seidenberg J, Mitchell I, Cossey V, Cihar M, Csader M, et al. Evaluation of the safety of palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection. *Drug Saf* 2003; 26:283-291.

290. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:1034-1041.
291. Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W, et al. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: evidence from North Carolina Medicaid program. *Pediatrics* 2004; 114:1612-1619.
292. Krilov LR, Weiner LB, Yogev R, Fergie J, Katz BZ, Henrickson KJ, et al. The 2009 COLD recommendations for RSV prophylaxis: issues of efficacy, cost, and evidence-based medicine. *Pediatrics* 2009; 124:1682-1684.
293. Carbonell-Estrany X, Lázaro y de Mercado P. Health economics and RSV. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10(Suppl 1):S12-S13.
294. Prescott WA Jr, Doloresco F, Brown J, Paladino JA. Cost effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics* 2010; 28:279-293.
295. Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:F286-F89.
296. Wenzel SE, Gibbs RL, Lehr MV, Simoes EA. Respiratory outcomes in high risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globulin *Am J Med* 2002; 112:627-633.
297. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchel I, Frederick LM, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007; 151:34-42, 42e1.
298. Fanos V, Scarcella A, Puddu M, Gallini F, Tuminelli F, Gallina MR, et al. Respiratory disorders and hospitalization rates the second RSV season in preterm infants who received palivizumab prophylaxis during the first season. *J Chemother* 2009; 21:302-310.
299. Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchel I, Frederick L, Groothuis JR, et al. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and non-atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:256-262.
300. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement – Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus. *Pediatrics* 2009; 124:1694-1701.
301. National Perinatal Association. Guideline Statement. Respiratory syncytial virus (RSV) prevention; 2010. Available from url: www.nationalperinatal.org.
302. NICE Guidelines for the use of palivizumab (Synagis®). A monoclonal antibody to prevent RSV infection in high risk infants. Effective Oct 2003, Last reviewed 2008. Available from url: <http://www.newcastle-hospitals.org.uk/downloads/clinical-guidelines/Childrens%20Services/Palivizumab2008.pdf>.
303. Wu H, Pfarr DS, Losonsky GA, Kiener PA. Immunoprophylaxis of RSV infection: advancing from RSV-IVIG to palivizumab and motavizumab. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 317:103-123.
304. Ramilo O. Evolution of prophylaxis: MoAb, siRNA, vaccine, and small molecules. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10(Suppl 1):S23-S25.
305. Empey KM, Peebles RS Jr, Kolls JK. Pharmacologic advances in the treatment and prevention of respiratory syncytial virus. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1258-1267.
306. Nokes JD, Cane PA. New strategies for control of respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:639-643.
307. van Drunen Littel-van den Hurk S, Maplettoft JW, Arsic N, Kovacs-Nolan J. Immunopathology of RSV infection: prospects for developing vaccines without this complication. *Rev Med Virol* 2007; 17:5-34.
308. Wennegren G, Kristjansson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airway diseases. *Eur Respir J* 2001; 18:1044-1058.
309. Kneyber MC, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89:654-660.
310. Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejías A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the

- literature. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:733-739.
311. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354: 541-545.
 312. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:386-392.
 313. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010; 65:1045-1052.
 314. Everard M. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:56-61.
 315. Everard ML. The role of the respiratory syncytial virus in airway syndromes in childhood. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6:97-102.
 316. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:123-129.
 317. Valkonen H, Waris M, Ruohola A, Ruuskanen O, Heikkinen T. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: a 3-year follow-up. *Allergy* 2009; 64:1359-1365.
 318. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1202-1205.
 319. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:661-675.
 320. Turner SW, Young S, Landau LI, Le Souëf PN. Reduced lung function both before bronchiolitis and at 11 years. *Arch Dis Child* 2002; 87:417-420.
 321. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF Jr, Hartert T. Bronchiolitis to asthma. A review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:108-119.
 322. Friedlander SL, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Roberg KA, et al. Viral infections, cytokine dysregulation and origins of childhood asthma and allergic diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(Suppl 11):S170-S176.
 323. Hansbro NG, Horvat JC, Wark PA, Hansbro PM. Understanding the mechanisms of viral induced asthma: new therapeutic directions. *Pharmacol Ther* 2008; 117:313-353.
 324. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma. A registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:1091-1097.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Επιτροπή Σχολιασμού

Κατερίνα Αγραφιώτου
Μανώλης Αλεξόπουλος
Γιάννης Ανδρουλάκης
Γιώργος Αντωνογιώργος
Λαμπρινή Βογιατζή
Αγλαΐα Γιαννούλια-Καραντανα
Δήμος Γίδαρης
Βίκη Γκέτση
Δημήτρης Γκιώνης
Παύλος Δασκαλάκης
Αλέξανδρος Καμπουράκης
Κική Καραβανάκη
Ζωή Καρακατσάνη
Βασιλική Κυριακοπούλου
Ανδρέας Κωνσταντόπουλος
Δέσποινα Λαζοπούλου
Αθανασία Λουρίδα
Νίνα Μανωλάκη
Θανάσης Μίχος
Μαρία Μουστάκη
Χρύσα Μπακούλα
Πολυξένη Νικολαΐδου-Καρπαθίου
Ηρώ Παπαδέα
Έφη Παπαδοπούλου-Αλατάκη
Κλεονίκη Παπάζογλου
Φώτης Παπαχρήστου
Ιωάννα Παπουτσή
Πηγή Περδικάκη
Νίκος Σπυρίδης
Μαίρη Στάμου
Αμαλία Τσιλιμιγκάκη
Σμαραγδή Φεσσάτου
Ανδρέας Φρετζάγιας
Νίκος Χαλιάσος
Ανδρέας Χατζηδημητρίου

ΘΕΣΗ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΛΑΡΥΓΓΟΤΡΑΧΕΙΟ- ΒΡΟΓΧΙΤΙΔΑΣ

Εισηγητική Επιτροπή

Αθανάσιος Καδίτης
Φώτης Κυρβασίλης
Ελένη Μιχαλίδου
Ιωάννης Τσανάκας
Κατερίνα Χαϊδοπούλου
Αθανάσιος Χατζημιχαήλ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα αποτελεί ένα από τα συνηθέστερα επείγοντα προβλήματα που καλείται να εκτιμήσει και να αντιμετωπίσει ο παιδίατρος και ο γιατρός που παρέχει πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Η νόσος εκδηλώνεται με αιφνίδια έναρξη, η εξέλιξή της είναι συνήθως ταχεία και ο χαρακτήρας των συμπτωμάτων θορυβώδης. Για τους λόγους αυτούς η επαφή του μικρού ασθενούς και των γονέων του με το γιατρό γίνεται συχνά σε επείγουσα βάση. Εάν σε αυτά προστεθεί η αίσθηση απειλής που βιώνει το παιδί και το περιβάλλον του στις σοβαρότερες περιπτώσεις, αποτυπώνεται η ατμόσφαιρα στην οποία καλείται να προσφέρει τις υπηρεσίες του ο θεράπων ιατρός. Πρωταρχικό μέλημα του γιατρού είναι να εκτιμήσει σωστά τη βαρύτητα της κατάστασης και έπειτα να προβεί στις απαραίτητες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Παράλληλα οφείλει να καθησυχάσει, χωρίς να εφησυχάσει το θορυβημένο οικογενειακό περιβάλλον.

Στην οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα η ακολουθητέα θεραπευτική αγωγή έχει τροποποιηθεί αρκετές φορές στη βιβλιογραφία κατά το παρελθόν, με αποτέλεσμα να υπάρχουν συχνά συγκεχυμένες απόψεις ως προς τις ενδείξεις, την αποτελεσματικότητα, αλλά και την ασφάλεια των συνιστώμενων θεραπευτικών σχημάτων. Σκοπός του κειμένου που ακολουθεί είναι να συνοψισθούν με εύληπτο και βιβλιογραφικά τεκμηριωμένο τρόπο όσα πρέπει να γνωρίζει ο γιατρός που καλείται να αντιμετωπίσει το παιδί με οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα.

Για τη συγγραφή της ομοφωνίας διερευνήθηκαν οι βάσεις δεδομένων PubMed και Cochrane (30 Ιουνίου 2011). Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: «croup» ΚΑ/ «definition» Η «epidemiology» Η «score» Η «evaluation» Η «hospitalization» Η «(a)etiology» Η «diagnosis» Η «adrenaline» Η «corticosteroids» Η «dexamethasone» Η «budesonide». Ανιχνεύθηκαν και αξιολογήθηκαν συνολικά 359 πρωτότυπα άρθρα ή μετα-αναλύσεις στην Αγγλική γλώσσα που δημοσιεύθηκαν μετά το 2003, έτος δημοσίευσης της προηγούμενης Ομοφωνίας, και χρησιμοποιήθηκαν για τη συγγραφή του κειμένου τα 46.

2. ΟΡΙΣΜΟΣ – ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα είναι ιογενής λοίμωξη του λάρυγγα, της τραχείας και των βρόγχων που χαρακτηρίζεται από υλακώδη βήχα, βράγχος φωνής, εισπνευστικό σιγμό και σε σοβαρές περιπτώσεις αυξημένο έργο αναπνοής, κυρίως κατά την εισπνοή.¹ Συνήθως προηγούνται ρινικά συμπτώματα. Η χαρακτηριστική φλεγμονή και το οίδημα που συνοδεύει τη λοίμωξη αφορά κατά κύριο λόγο στην υπογλωττιδική μοίρα του λάρυγγα. Ο όρος «τραχειοβρογχίτιδα» υποδηλώνει ότι η ιογενής φλεγμονή μπορεί να επεκτείνεται στο βλεννογόνο της τραχείας και των βρόγχων με αποτέλεσμα την πρόσθετη παρουσία παράτασης εκπνοής και εκπνευστικού συριγμού κατά την ακρόαση του θώρακα.²⁻⁶

Στη διεθνή βιβλιογραφία χρησιμοποιείται ο όρος «croup». Με τον όρο αυτόν εννοούμε τόσο την ιογενή λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα όσο και την παλαιότερα ονομαζόμενη «σπασμωδική λαρυγγίτιδα».¹⁻⁶ Η διάκριση ανάμεσα στις δύο κλινικές οντότητες είναι συχνά δύσκολη και η αντιμετώπισή τους η οποία βασίζεται στη βαρύτητα της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού δε διαφέρει, ενώ συχνά και στο «σπασμωδικό croup» απομονώνονται ιοί.⁷ Οι συχνότεροι λοιμογόνοι παράγοντες είναι οι ιοί της παραϊνφλουένζας (τύπου 1, 2 ή 3) αλλά και σε μερικές περιπτώσεις ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, οι ιοί της γρίπης (συμπεριλαμβανομένου του H1N1), οι αδενοϊοί και ο ιός της ιλαράς, ενώ σπανιότερα ανιχνεύεται και ο ανθρώπιος κοροναϊός NL63.⁸⁻¹¹

Η οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά προσχολικής ηλικίας λόγω της σχετικά μικρής διαμέτρου του ανώτερου αεραγωγού και σπανιότερα σε μεγαλύτερες ηλικίες. Η μέγιστη επίπτωση της νόσου παρατηρείται κατά το δεύτερο έτος της ζωής.^{4,5}

Κύρια σημεία

- Η οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα είναι ιογενής λοίμωξη που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και συνοδό οίδημα κυρίως της υπογλωττιδικής μοίρας του λάρυγγα, αλλά συχνά επεκτείνεται στο βλεννογόνο της τραχείας και των βρόγχων. Αφορά κυρίως σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, με μέγιστη επίπτωση κατά το δεύτερο έτος ζωής.
- Οι ιοί που συχνότερα προκαλούν οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα είναι οι ιοί της παραϊνφλουένζας τύπου 1, 2.
- Τα συνηθέστερα κλινικά συμπτώματα είναι υλακώδης βήχας, βράγχος φωνής, εισπνευστικός σιγμός και, επί σοβαρής νόσου, αυξημένο έργο αναπνοής, κυρίως κατά την εισπνοή.

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η απόφραξη του εξωθωρακικού αεραγωγού (από την επιγλωττίδα μέχρι το σημείο κατάδυσης της τραχείας στο θωρακικό κλωβό) προκαλεί ελάττωση του αερισμού των πνευμόνων και συνεπώς επηρεάζει κατά κύριο λόγο τη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα. Σύμφωνα με την εξίσωση των κυψελιδικών αερίων και την καμπύλη κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα θα πρέπει να προσεγγίσει το διπλάσιο του φυσιολογικού (περίπου 80 mmHg) προκειμένου ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (SpO_2) να μειωθεί κάτω από το 90%.¹² Δηλαδή, παιδιά με σοβαρή απόφραξη του λάρυγγα ή της τραχείας, χωρίς προσβολή των περιφερικότερων αεραγωγών (στελεχιαίων, τμηματικών, υποτμηματικών βρόγχων και βρογχιολίων), πιθανόν να έχουν ελάχιστα ή και καθόλου επηρεασμένες τις τιμές του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης.

Στα παιδιά με σοβαρή απόφραξη του εξωθωρακικού αεραγωγού απαιτείται η ανάπτυξη

Κύρια σημεία

- Η απόφραξη της υπογλωττιδικής μοίρας του λάρυγγα σε σοβαρές περιπτώσεις προκαλεί ελάττωση του κυψελιδικού αερισμού, και συνεπώς επηρεάζει πρωτίστως τη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα. Ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο συνήθως παραμένει ανεπηρέαστος.
- Η προσβολή των περιφερικών αεραγωγών (τμηματικών-υποτμηματικών βρόγχων και βρογχιολίων) οδηγεί σε διαταραχή της σχέσης κυψελιδικού αερισμού-αιμάτωσης και συνεπώς σε υποξαιμία.

εξαιρετικά αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης κατά την εισπνοή προκειμένου να διατηρηθεί φυσιολογικός κυψελιδικός αερισμός.¹³ Στην καθημερινή κλινική πράξη είναι συχνή η συνύπαρξη συμπτωμάτων ενδεικτικών απόφραξης των περιφερικότερων αεραγωγών με συνέπεια να προκαλούνται και διαταραχές της σχέσης κυψελιδικού αερισμού–αιμάτωσης με αποτέλεσμα άλλοτε άλλου βαθμού υποξαιμία.^{12,14}

4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

4.1. Φυσική εξέταση

Σκοπός της εξέτασης είναι η αναγνώριση των σημείων που υποδηλώνουν το επίπεδο απόφραξης του αεραγωγού. Η προσέγγιση του μικρού ασθενούς γίνεται με προσοχή και με στόχο να αποφευχθεί οποιοδήποτε εξωτερικό ερέθισμα είναι δυνατό να τον αναστατώσει. Είναι προτιμότερο η εξέταση να γίνεται στην αγκαλιά του γονιού.

Εκτιμάται αρχικά το χρώμα του δέρματος και των βλεννογόνων του παιδιού (κυάνωση ή ωχρότητα) και το επίπεδο συνειδησής του (υπνηλία, λήθαργος, ευερεθιστότητα, υπερδιέγερση). Μετράται η αναπνευστική συχνότητα. Εκτιμάται ο χαρακτήρας της θορυβώδους αναπνοής που πιθανότατα παρουσιάζει. Καθορίζεται εάν πρόκειται για σιγμό ή συριγμό, η διάρκεια και η έντασή του. Προσδιορίζεται εάν είναι ακουστός μόνο όταν κλαίει το παιδί, ή και στην ηρεμία. Ελέγχεται αν υπάρχουν εισολκές της σφαγής και των μεσοπλευρίων διαστημάτων ή αναπέταση των ρινικών πτερυγίων. Τέλος, γίνεται ακρόαση με το στηθοσκόπιο και δίνεται έμφαση στην είσοδο του αέρα στους πνεύμονες.

Σε αρκετά συγγράμματα Παιδιατρικής αναφέρεται ότι η επισκόπηση της στοματικής και στοματοφαρυγγικής κοιλότητας παιδιού με σημεία απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού δε θα πρέπει να πραγματοποιείται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ). Η σύσταση συμπυκνώνει την εμπειρία πολλών δεκαετιών και εδραιώθηκε στη συνείδηση των παιδίατρων εξαιτίας ατυχών συμβαμάτων αιφνίδιας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού και θανάτων στο ΤΕΠ κατά την επισκόπηση της στοματικής και στοματοφαρυγγικής κοιλότητας. Ωστόσο, οι περιπτώσεις που έχουν δημοσιευθεί στη διεθνή βιβλιογραφία είναι ελάχιστες και συνέβησαν σε εποχές που η επιγλωττίδα ήταν συχνή νοσολογική οντότητα.¹ Υπάρχουν δύο μεγάλες δημοσιευμένες κλινικές σειρές παιδιών (σύνολο 253 ασθενείς) με επιγλωττίδα ή οξεία ιογενή λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα όπου η επισκόπηση της στοματικής και στοματοφαρυγγικής κοιλότητας πραγματοποιήθηκε χωρίς επιπλοκές.^{15,16}

Η εξέταση με γλωσσοπίεστρο μπορεί να αποκαλύψει διαταραχές που χρειάζονται παρέμβαση από ωτορινολαρυγγολόγο (π.χ. περιамυγδαλικό απόστημα, οπισθοφαρυγγικό

Κύρια σημεία

- Το παιδί με συμπτώματα οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας εξετάζεται με ήπιους χειρισμούς στην αγκαλιά του γονέα με πρώτιστο στόχο την αξιολόγηση της κλινικής βαρύτητας της νόσου.
- Εάν ο ασθενής εμφανίζει αυξημένο έργο αναπνοής, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης ή εάν υποπτευόμαστε επιγλωττίδα, παραλείπεται η εξέταση του στοματοφάρυγγα με γλωσσοπίεστρο.

απόστημα, σταφυλίτιδα). Επομένως, εάν ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι το παιδί δεν εμφανίζει αυξημένο έργο αναπνοής και σημαντική διέγερση τότε η επισκόπηση της στοματικής και στοματοφαρυγγικής κοιλότητας μπορεί να αποτελέσει μέρος της φυσικής εξέτασης στο ΤΕΠ. Σε διαφορετική περίπτωση η εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ελεγχόμενο περιβάλλον (χειρουργείο, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας – ΜΕΘ) όπου είναι δυνατός ο χειρισμός του αεραγωγού με ασφάλεια.

4.2. Παρακλινικός έλεγχος

Κατά το πρόσφατο παρελθόν, οι απλές ακτινογραφίες τραχήλου αποτελούσαν μέρος του πρωτοκόλλου χειρισμού παιδιού με πιθανή οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα. Η κατά μέτωπο ακτινογραφία μπορεί να αναδείξει στένωση του αεραγωγού, μήκους 5-10 mm κάτω από το επίπεδο των φωνητικών χορδών, επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση της οξείας λαρυγγίτιδας. Η πλάγια λήψη είναι δυνατό να αποκαλύψει τη σκίαση που δημιουργείται από την οιδηματώδη και διογκωμένη επιγλωττίδα σε περιπτώσεις επιγλωττίτιδας.

Όμως, από μελέτες υποστηρίζεται ότι οι απλές ακτινογραφίες τραχήλου δεν έχουν ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της οξείας λαρυγγίτιδας και τον αποκλεισμό της επιγλωττίτιδας.^{1,2,17,18} Επιπλέον, οι χειρισμοί που απαιτούνται για τις ακτινολογικές λήψεις μπορεί να ταλαιπωρήσουν ή και να φοβίσουν το παιδί, το οποίο ήδη παρουσιάζει αυξημένο έργο αναπνοής εξαιτίας της μερικής απόφραξης του αεραγωγού. Στα προηγούμενα, να προστεθεί και ο χρόνος που ο ασθενής παραμένει στο ακτινολογικό εργαστήριο χωρίς να λαμβάνει αγωγή και χωρίς να παρακολουθείται από τον παιδίατρο του ΤΕΠ. Για όλους αυτούς τους λόγους, ο ακτινολογικός έλεγχος δε συνιστάται πλέον ως βήμα της διαγνωστικής διερεύνησης της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας.²

Όπως προαναφέρθηκε, η παλμική οξυμετρία στο παιδί με απόφραξη του κεντρικότερου αεραγωγού έχει περιορισμένη εφαρμογή. Αντίθετα, η πορεία του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη για την αναγνώριση των παιδιών που εμφανίζουν προσβολή και των περιφερικών αεραγωγών (σιγγμός που συνοδεύεται από παράταση εκπνοής και συριγμό).¹⁴

Η γενική αίματος και ο βιοχημικός έλεγχος σπάνια συμβάλλουν στις κλινικές αποφάσεις και συνεπώς δεν αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας.^{2,4}

Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας, στις οποίες απαιτείται διασφάλιση του αεραγωγού με ενδοτραχειακή διασωλήνωση, επιτυγχάνεται ταυτόχρονα η εξέταση του αεραγωγού μέχρι το ύψος των φωνητικών χορδών στη διάρκεια της λαρυγγοσκόπησης. Σε κέντρα όπου υπάρχει η ανάλογη εμπειρία, δύσκολες περιπτώσεις διασωλήνωσης μπορούν να αντιμετωπισθούν με τη χρήση ειδικού εύκαμπτου βρογχοσκοπίου με τη βοήθεια του οποίου ο ενδοτραχειακός σωλήνας οδηγείται στο άνοιγμα της γλωττίδας. Μετά τη διασωλήνωση και εφόσον υπάρχουν βρογχοσκόπια κατάλληλης διαμέτρου (3,5 mm για ενδοτραχειακό σωλήνα διαμέτρου ≥ 5 mm ή 2,2 mm για σωλήνα < 5 mm), είναι δυνατή και η εξέταση τραχείας και βρόγχων με ασφάλεια προκειμένου να αποκλεισθούν άλλα αίτια απόφραξης του αεραγωγού.¹⁹

Η ενδοσκοπική εξέταση του λάρυγγα παιδιού με λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα που δε χρειάζεται διασωλήνωση αλλά έχει ιστορικό ενδεικτικό προϋπάρχουσας ανατομικής βλάβης, είναι καλό να αποφεύγεται κατά την οξεία φάση, γιατί μπορεί να επιτείνει το οίδημα στην υπογλωττιδική περιοχή.²⁰ Προηγούμενο ιστορικό: α) θορυβώδους αναπνοής, β) βράγχους φωνής ή αδύναμου κλάματος, γ) επαναλαμβανόμενων, σοβαρών ή παρατεταμένων

επεισοδίων λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας ή δ) διασωλήνωσης κατά τη νεογνική περίοδο, παραπέμπει σε βλάβες όπως είναι η παράλυση των φωνητικών χορδών, η υπογλωττιδική στένωση και το λαρυγγικό αιμαγγείωμα.^{19,21} Εξαιρέση στον κανόνα της αποφυγής της ενδοσκοπικής εξέτασης κατά την οξεία φάση, αποτελούν οι περιπτώσεις με συμπτώματα που επιμένουν για πολλές ημέρες χωρίς ανταπόκριση στη συνήθη θεραπεία. Για την ασφαλή αντιμετώπιση τέτοιων περιστατικών είναι απαραίτητη η στενή συνεργασία Παιδοπνευμονολόγου με εμπειρία στη βρογχοσκόπηση και Ωτορινολαρυγγολόγου έμπειρου στη χρήση του άκαμπτου βρογχοσκοπίου και στην πραγματοποίηση τραχειοστομίας.¹⁹

Κύρια σημεία

- Ο ακτινολογικός έλεγχος του ανώτερου αεραγωγού δεν πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαγνωστική διερεύνηση της ιογενούς λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας.
- Η παλμική οξυμετρία δεν είναι ευαίσθητος δείκτης της υπογλωττιδικής απόφραξης, αλλά είναι ευαίσθητη στην αναγνώριση υποξαιμίας επί συνύπαρξης διάχυτης προσβολής του βρογχικού δένδρου (τραχειοβρογχίτιδας).
- Η γενική αίματος και ο βιοχημικός έλεγχος δεν αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας.
- Η βρογχοσκόπηση γενικά δεν ενδείκνυται κατά την οξεία φάση της νόσου. Μετά την αποδρομή της οξείας φάσης, η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση μπορεί να συμβάλλει στην ανίχνευση υποκείμενων ανατομικών βλαβών σε επιλεγμένα περιστατικά με ύποπτο ιστορικό.

4.3. Διαφορική διάγνωση

Παρότι η διάκριση της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας από τη σπασμωδική λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα δεν αξιοποιείται θεραπευτικά, ούτε είναι πάντοτε εμφανής, υπάρχουν ειδοποιά στοιχεία που χαρακτηρίζουν τη *σπασμωδική λαρυγγίτιδα (σπασμωδικό croup)*. Εισβάλλει με συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας, αλλά τις περισσότερες φορές δεν προηγείται ρινική καταρροή ή ρινική συμφόρηση. Τα συμπτώματα ξεκινούν συνήθως στη μέση της νύχτας και είναι δυνατό να υποχωρήσουν με την έκθεση σε ψυχρό ατμοσφαιρικό αέρα. Η σπασμωδική λαρυγγίτιδα συχνά υποτροπιάζει. Η αιτιολογία είναι ασαφής και αποδίδεται είτε σε οίδημα του βλεννογόνου κάτω από τη γλωττίδα ή σε σπασμό των φωνητικών χορδών και των αρυταινοεπιγλωττιδικών πτυχών (πιθανολογείται αλλεργικός μηχανισμός ή λόγω γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης).^{4,5,22}

Η *επιγλωττίτιδα (υπεργλωττίτιδα)* χαρακτηρίζεται από φλεγμονή της επιγλωττίδας και/ή των αρυταινοεπιγλωττιδικών πτυχών και οφείλεται κυρίως στον αιμόφιλο της γρίπης τύπου b. Τα συμπτώματα εμφανίζονται αιφνίδια, συχνότερα σε παιδιά ηλικίας 2-6 ετών, και περιλαμβάνουν υψηλό πυρετό, δυσκαταποσία με σιελόρροια, αφωνία και αναπνευστική δυσχέρεια. Ο νεαρός ασθενής διατηρεί την κάτω σιαγόνα προτεταμένη προκειμένου να εξασφαλίσει τη βατότητα του αεραγωγού.⁴ Η κλινική διάγνωση της επιγλωττίτιδας μπορεί να είναι προφανής, ορισμένες φορές όμως η διαφορική διάγνωση από τη σοβαρή λαρυγγίτιδα με ταχεία εκδήλωση των συμπτωμάτων απόφραξης, μπορεί να αποβεί εξαιρετικά

δύσκολη. Την κλινική υποψία της επιγλωττίτιδας ενισχύουν η απουσία αυτόματου βήχα και η παρουσία σιελόρροιας και ανησυχίας.¹⁶ Η αντιμετώπιση της νόσου γίνεται στο Νοσοκομείο από ειδική ομάδα που περιλαμβάνει τον παιδίατρο, τον εντατικολόγο ή αναισθησιολόγο και τον ωτορινολαρυγγολόγο. Ο μαζικός εμβολιασμός των παιδιών προσχολικής ηλικίας έναντι του αιμόφιλου της γρίπης τύπου b έχει περιορίσει σημαντικά τη συχνότητα της σοβαρής αυτής βακτηριακής λοίμωξης,²³ δεν αποκλείεται όμως η επιγλωττίτιδα ακόμη και στα πλήρως εμβολιασμένα παιδιά.²⁴

Η *βακτηριακή τραχειίτιδα* αποτελεί σπάνια επιπλοκή της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας και οφείλεται σε προσβολή του ήδη φλεγμαίνοντα βλεννογόνου από μικρόβια, όπως είναι ο *S. aureus*, ο *H. influenzae* τύπου b, ο *S. pneumoniae* και η *K. pneumoniae*. Σπανίως ενοχοποιούνται ο *S. pyogenes* ομάδας A, στελέχη ψευδομονάδας και *M. catarrhalis*.²⁵ Ιστολογικά, ο βλεννογόνος της τραχείας εμφανίζει εξελκώσεις και νεκρώσεις, ενώ καλύπτεται από πυώδες εξίδρωμα. Οι αλλοιώσεις αυτές στην κατά μέτωπο ακτινογραφία θώρακα είναι δυνατό να δημιουργούν ανώμαλη παρυφή στη διαυγάζουσα στήλη αέρα της τραχείας. Κλινικά, μετά από αρκετές ημέρες βαθμιαίας βελτίωσης των συμπτωμάτων της λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας, το παιδί αιφνιδίως εμφανίζει υψηλό πυρετό, τοξικότητα, αυξανόμενη αναπνευστική δυσχέρεια και πτωχή ανταπόκριση στην αδρεναλίνη που χορηγείται με νεφελοποίηση. Σε άλλες περιπτώσεις, η λοίμωξη εισβάλλει εξαρχής με συμπτωματολογία παρόμοια της επιγλωττίτιδας. Η αντιμετώπιση της νόσου απαιτεί εισαγωγή στη ΜΕΘ και συνήθως τραχειοστομία.

Νοσολογικές οντότητες που έχουν ως συνέπεια την άλλοτε άλλου βαθμού αύξηση της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού, τραχείας και βρόγχων στη ροή αέρα και εμφανίζονται με συμπτώματα παρόμοια εκείνων της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας, συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Ο εισπνευστικός σιγμός στα μικρά βρέφη παραπέμπει σε συγγενή απόφραξη του εξωθωρακικού αεραγωγού και πρέπει να διερευνάται προσεκτικά. Η διαφορική διάγνωση του υποτροπιάζοντος ή χρόνιου σιγμού παρατίθεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας

- Σπασμωδική λαρυγγίτιδα
- Επιγλωττίτιδα
- Βακτηριακή τραχειίτιδα
- Περιамυγδαλικό απόστημα
- Οπισθοφαρυγγικό απόστημα
- Σταφυλίτιδα
- Λαρυγγική διφθερίτιδα
- Αγγειονευρωτικό οίδημα λάρυγγα
- Παράλυση φωνητικών χορδών
- Ξένο σώμα
- Τραύμα
- Λαρυγγική φλεγμονή από εισπνοή καπνού
- Έγκαυμα
- Υπασβεσταιμική τετανία

Πίνακας 2. Διαφορική διάγνωση υποτροπιάζοντος ή χρόνιου σιγμού**Μύτη και ρινοφάρυγγας**

- Ατρησία/στένωση ρινικών χοανών
- Σκολίωση ρινικού διαφράγματος
- Αδενοειδείς εκβλαστήσεις
- Όγκοι (ρινικοί πολύποδες)
- Δυσπλασίες προσώπου (π.χ. σύνδρομο Pierre-Robin)

Στοματική κοιλότητα και στοματοφάρυγγας

- Υποπλασία κάτω γνάθου
- Όγκοι βάσης γλώσσας (τερατώματα, δερμοειδείς όγκοι, κύστεις θυρεογλωσσικού πόρου, γλωσσικός θυρεοειδής αδένας)
- Στοματοφαρυγγική μεμβράνη

Λάρυγγας, υπογλωττιδική περιοχή

- Λαρυγγομαλάκυνση
- Ξένο σώμα (υπέρ-, υπογλωττιδικό)
- Τραύμα
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Γενικευμένη υποτονία
- Υπέρ-, υπογλωττιδική κύστη
- Όγκοι (αιμαγγείωμα, ίνωμα, νευροϊνωμα, σάρκωμα κ.λπ.)
- Υπογλωττιδικό οίδημα (μετά διασωλήνωση, βρογχοσκόπηση, τραχειοστομία)
- Λαρυγγική θηλωμάτωση
- Κυστικό ύγρωμα
- Λαρυγγοοισοφαγικό έλλειμμα
- Παράλυση φωνητικών χορδών (τραυματικός τοκετός, τραύμα ή δυσπλασία ΚΝΣ, σωματομετα-
τρεπτική διαταραχή)
- Λαρυγγοκήλη
- Λαρυγγική μεμβράνη
- Σπασμωδική λαρυγγίτιδα
- Αναφυλαξία
- Υπασβεστιαστική τετανία
- Μετατραυματικό κοκκίωμα
- Υπογλωττιδική στένωση (συγγενής, επίκτητη)

Τραχεία

- Τραχειομαλάκυνση
- Αγγειακός δακτύλιος
- Όγκοι μεσοθωρακίου (κύστη θύμου, λεμφαδένας, συγγενής καρδιακή ανωμαλία κ.λπ.)
- Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο
- Τοιχωματική στένωση τραχείας
- Μετατραυματικό κοκκίωμα

Κύρια σημεία

- Η σπασμωδική λαρυγγίτιδα συνήθως εισβάλλει αιφνίδια στη μέση της νύχτας και συχνά υποτροπιάζει την επόμενη νύχτα. Η αιτιολογία της δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς.
- Η επιγλωττίτιδα είναι σπάνια βακτηριακή φλεγμονή και αποτελεί κατεπείγουσα κατάσταση. Το παιδί πρέπει να διατηρείται ήρεμο μέχρι να επέμβει ειδικά εκπαιδευμένη ομάδα γιατρών για τη διασφάλιση της βατότητας του αεραγωγού (διασωλήνωση).
- Η βακτηριακή τραχειίτιδα είναι σπάνια επιπλοκή της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας και απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση, συνήθως στη ΜΕΘ.

5. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

Η οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα έχει γενικώς καλή πρόγνωση. Πριν από την εκτεταμένη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών η μέγιστη συχνότητα νοσηλείας και διασωλήνωσης ασθενών ήταν 24,3% και 3,2% αντίστοιχα.¹ Η συχνότητα σοβαρής νόσου, στην οποία απαιτείται χειρισμός του αεραγωγού είναι μεγαλύτερη όταν ο αιτιολογικός παράγοντας είναι ο ιός της γρίπης Α2.¹

Το παιδί με συμπτώματα οξείας λαρυγγίτιδας πρέπει να εξετάζεται από τον Παιδίατρο και να μην αντιμετωπίζεται με τηλεφωνικές οδηγίες. Η νόσος ταξινομείται σε τέσσερα επίπεδα βαρύτητας με βάση την αρχική συμπτωματολογία και την πρόγνωση (Πίνακας 3):^{6,26}

- Ήπιο croup: Ασθενείς με εισπνευστικό σιγμό διαλείποντα ή συνεχή, χωρίς εισολκές μεσοπλευρίων διαστημάτων σε ηρεμία πριν από τη χορήγηση οποιασδήποτε αγωγής. Η κλινική εικόνα επιδεινώνεται στο 10% των παιδιών αυτής της ομάδας.²⁶
- Μέτριο croup: Ασθενείς με επίμονο εισπνευστικό σιγμό και εισολκές μεσοπλευρίων διαστημάτων σε ηρεμία πριν από τη χορήγηση οποιασδήποτε αγωγής. Η κλινική εικόνα επιδεινώνεται στο 50% των παιδιών αυτών.²⁶
- Σοβαρό croup: Ασθενής διεγερτικός ή εξαντλημένος, με σιγμό σε ηρεμία, έντονες εισολκές, σημαντική ταχυκαρδία, ταχύπνοια που προκαλεί αδυναμία ομιλίας ή λήψης τροφής, ωχρότητα, μειωμένο μυϊκό τόνο. Στο 50% των ασθενών αυτών απαιτείται διασωλήνωση παρά τη χορήγηση ψυχρών υδρατμών και αδρεναλίνης.²⁶
- Απειλητικό για τη ζωή croup: Ασθενής με έντονες εισολκές, σημαντική αύξηση του καρδιακού ρυθμού ή βραδυκαρδία, φτωχή αναπνευστική προσπάθεια (gasping), ιδιαίτερα μειωμένη είσοδο αέρα (silent chest), κυάνωση. Σε όλους τους ασθενείς της ομάδας αυτής απαιτείται άμεση διασωλήνωση και νοσηλεία σε ΜΕΘ.

Ο πλέον διαδεδομένος επί σειρά ετών κλινικός δείκτης βαρύτητας της οξείας λαρυγγίτιδας στη διεθνή βιβλιογραφία είναι εκείνος του Westley (Westley croup score), ο οποίος λαμβάνει τιμές από 0 έως 17 βαθμολογώντας αναλόγως τις εξής παραμέτρους: εισπνευστικό σιγμό, εισολκές, αναπνευστικό ψιθύρισμα, κυάνωση και επίπεδο συνείδησης.²⁷ Μολονότι ο δείκτης αυτός απεικονίζει με αξιοπιστία τη μεταβολή της κλινικής κατάστασης του ασθενούς και αποτελεί εξαιρετικά χρήσιμο ερευνητικό εργαλείο, η προγνωστική του αξία δεν έχει αξιολογηθεί. Επιπλέον, η χρηστικότητα του σε συνθήκες ΤΕΠ φαίνεται ότι είναι μάλλον περιορισμένη.

Πίνακας 3. Βαθμολόγηση βαρύτητας οξείας απόφραξης ανώτερου αεραγωγού

	Ήπιο croup	Μέτριο croup	Σοβαρό croup	Απειλητικό για τη ζωή croup
Επίπεδο συνείδησης	Φυσιολογικό	Ανησυχία, ευερεθιστότητα	Καταβολή	Λήθαργος
Χρώμα	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	Ωχρότητα	Κυάνωση
Εισπνευστικός σιγμός	Καθόλου ή μόνο κατά τη διέγερση	Σε ηρεμία		
Εισολκές	Καθόλου	Ήπιες	Έντονες	Πολύ έντονες ή μυϊκή κόπωση
Αναπνοές	Μιλά και σιτίζεται άνετα	Ήπιος περιορισμός στην ικανότητα ομιλίας και σίτισης	Ταχύπνοια που περιορίζει την ομιλία και τη σίτιση	Μυϊκή κόπωση, κακή είσοδος αέρα
Καρδιακές σφύξεις	Φυσιολογικές	Αυξημένες	Πολύ αυξημένες	
SpO₂	>95%	92-95%	<92%	

Κύρια σημεία

- Η οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα ταξινομείται σε ήπια, μέτρια, σοβαρή και απειλητική για τη ζωή με βάση την παρουσία αυξημένου έργου αναπνοής και την ποσότητα αέρα που μετακινείται προς τον θώρακα.
- Στην πλειονότητα των περιπτώσεων έχει καλή πρόγνωση.

6. ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**6.1. Χορήγηση υδρατμών**

Τα τελευταία χρόνια η πρακτική της χορήγησης υδρατμών στο παιδί με οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα έχει αμφισβητηθεί. Στην πιο πρόσφατη σχετική μετα-ανάλυση αξιολογήθηκαν 3 μελέτες με συνολικά 135 ασθενείς οι οποίες παρουσίαζαν διαφορές ως προς τη μεθοδολογία τους.²⁸ Τα παιδιά που συμμετείχαν στις 3 μελέτες αντιμετωπίστηκαν στο ΤΕΠ ή νοσηλεύθηκαν εξαιτίας οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας. Συγκρίθηκε η χορήγηση υδρατμών με την απλή χορήγηση ατμοσφαιρικού αέρα. Δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση του croup score ή ελάττωση της πιθανότητας νοσηλείας στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν υδρατμούς συγκριτικά με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με τη χορήγηση ατμοσφαιρικού αέρα. Συνεπώς, δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση ως προς την αποτελεσματικότητα της χορήγησης υδρατμών για την αντιμετώπιση της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας.

6.2. Έκθεση σε ψυχρό ατμοσφαιρικό αέρα

Ιστορικά, αναφέρεται βελτίωση των συμπτωμάτων σε παιδιά με οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα κατά την έκθεσή του σε ψυχρό ατμοσφαιρικό αέρα. Καμμία ερευνητική μελέτη δεν έχει διερευνήσει την αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου θεραπευτικού μέτρου. Η παρούσα Ομοφωνία προτείνει χρήση της συγκεκριμένης θεραπευτικής παρέμβασης από τους γονείς στο σπίτι σε περιπτώσεις πολύ ήπιων συμπτωμάτων. Τούτο δε θα πρέπει να καθυστερεί την προσέλευση του παιδιού στο Παιδιατρικό Ιατρείο ή στο ΤΕΠ.

Κύρια σημεία

- Δε συνιστάται η χορήγηση υδρατμών για την αντιμετώπιση της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας.
- Η έκθεση σε ψυχρό ατμοσφαιρικό αέρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους γονείς στο σπίτι επί παρουσίας πολύ ήπιων συμπτωμάτων, ενώ σε καμία περίπτωση δε θα πρέπει να καθυστερεί την προσέλευση του παιδιού στο Νοσοκομείο.

6.3. Χορήγηση εισπνεόμενης αδρεναλίνης

Στις ΗΠΑ, όπου αρχικά εφαρμόσθηκε η αγωγή με νεφελοποιημένη αδρεναλίνη για παιδιά με βαριά κλινική εικόνα ως μέσο αποφυγής τραχειοστομίας ή διασωλήνωσης, χρησιμοποιήθηκε το ρακεμικό μείγμα D- και L- στερεοϊσομερών (διάλυμα 2,25%). Το κοινό διάλυμα αδρεναλίνης που διατίθεται ευρέως στη χώρα μας (L- ισομερές σε αραίωση 1:1000 ή 1 mg = 1 mL) είναι εξίσου αποτελεσματικό.²⁹

Η ευεργετική επίδραση του φαρμάκου αποδίδεται στην ιδιότητά του να προκαλεί σύσπαση των προτριχοειδικών αρτηριολίων, ελάττωση της ενδοτριχοειδικής πίεσης και συνεπώς επαναρρόφηση υγρού από το διάμεσο χώρο και περιορισμό του οιδήματος στην υπογλωττιδική περιοχή. Η αδρεναλίνη δε φαίνεται να επηρεάζει την εξέλιξη της φλεγμονής στο λαρυγγικό βλεννογόνο, αλλά για τις δύο περίπου ώρες που διαρκεί η δράση της ανακουφίζει, τουλάχιστον μερικώς, την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού. Παρέχει με αυτό τον τρόπο την ευκαιρία στο παιδί να βελτιωθεί είτε αφ' εαυτού είτε με τη βοήθεια των κορτικοστεροειδών.³⁰ Η προηγούμενη θεωρία της δράσης της αδρεναλίνης εξηγεί την υποτροπή των αρχικών συμπτωμάτων σε κάποια παιδιά μετά την παρέλευση της δράσης του φαρμάκου (rebound phenomenon).

Λαμβάνοντας υπόψη τα προηγούμενα, η χρήση αδρεναλίνης με νεφελοποίηση αναμένεται να ανακουφίσει κυρίως παιδιά με αυξημένο έργο αναπνοής (μέτριο, σοβαρό και απειλητικό για τη ζωή group) και πολύ λιγότερο εκείνα με διαλείποντα εισπνευστικό σιγμό ή σιγμό σε ηρεμία χωρίς εισολκές μεσοπλευρίων διαστημάτων. Σημαντική είναι η συμβολή αυτού του θεραπευτικού μέτρου στην ελάττωση της συχνότητας διασωλήνωσης ή τραχειοστομίας για σοβαρή οξεία λαρυγγίτιδα. Μετα-ανάλυση 8 μελετών (225 ασθενείς) δείχνει σημαντική μείωση στην ένταση των συμπτωμάτων 30 min μετά τη χορήγηση αδρεναλίνης συγκριτικά με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου.³⁰

Εάν μετά τη χορήγηση της αδρεναλίνης δεν παρατηρηθεί βελτίωση της κλινικής εικόνας

του ασθενούς και κυρίως ελάττωση του αυξημένου έργου αναπνοής, το παιδί θα πρέπει να εισαχθεί στο Νοσοκομείο για παρατήρηση και περαιτέρω θεραπεία. Εφόσον παρατηρηθεί ανταπόκριση στην αρχική δόση τότε μπορεί να συζητηθεί με τους γονείς νοσηλεία του παιδιού για παρακολούθηση ή επανόδός του στο σπίτι εφόσον εκπληρώνονται συγκεκριμένες προϋποθέσεις (βλέπε ενότητα 7.1.).

Το δοσολογικό σχήμα αδρεναλίνης που προτείνει η παρούσα Ομοφωνία είναι: 3 mL του διαλύματος 1:1000 για παιδιά ηλικίας ≤ 5 ετών, και 5 mL για εκείνα > 5 ετών. Συνιστάται η αποφυγή της αραίωσης του διαλύματος αδρεναλίνης με φυσιολογικό ορό ώστε να μην ελαττώνεται η αποτελεσματικότητά της. Εάν μετά την παρέλευση της δράσης του φαρμάκου το παιδί επανεμφανίσει σημεία αυξημένου έργου αναπνοής (π.χ. ταχύπνοια, εισολκές μεσοπλευρίων διαστημάτων) η δόση μπορεί να επαναληφθεί 1-2 ώρες μετά την αρχική. Η απλή παρουσία εισπνευστικού σιγμού χωρίς σημεία αυξημένου έργου αναπνοής δεν απαιτεί την επαναχορήγηση του φαρμάκου.

Η χρήση των προτεινόμενων δόσεων θεωρείται ασφαλής και συνοδεύεται από μικρή αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της συστολικής αρτηριακής πίεσης.³¹ Ωστόσο έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία περιστατικό εμφράγματος του μυοκαρδίου σε παιδί μετά από πολλαπλές δόσεις του φαρμάκου στη διάρκεια μίας ώρας.³² Για το λόγο αυτό, συχνή και επαναλαμβανόμενη χορήγηση αδρεναλίνης με νεφελοποίηση πρέπει να συνοδεύεται από συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση.³² Σημειώνεται ότι η αδρεναλίνη χορηγούμενη με νεφελοποιητή είναι φάρμακο αυστηρά για νοσοκομειακή χρήση.

Όπως έχει ήδη συζητηθεί, η ιογενής λοίμωξη που προσβάλλει το βλεννογόνο του λάρυγγα μπορεί να επεκτείνεται στην τραχεία και στους βρόγχους. Σε τέτοιες περιπτώσεις και ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βρογχική υπεραπαντητικότητα, εκτός από τη συμπτωματολογία απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται και από βρογχόσπασμο. Η αδρεναλίνη έχει ιδιότητες αγωνιστή των α και β αδρενεργικών υποδοχέων και άρα προσφέρει και βρογχοδιασταλτική δράση, αλλά για περιορισμένο χρονικό διάστημα (περίπου 2 ώρες). Επομένως, είναι σκόπιμη η προσθήκη σαλβουταμόλης με νεφελοποίηση στο θεραπευτικό σχήμα εφόσον η απόφραξη του λάρυγγα συνοδεύεται και από βρογχόσπασμο.

6.4. Χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών

Μετά από δεκαετίες διαφωνιών σχετικά με τη θέση των συστηματικών κορτικοστεροειδών στη θεραπευτική αντιμετώπιση της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας, η αποτελεσματικότητά τους σήμερα είναι πλήρως αποδεκτή.^{1,2} Το κορτικοστεροειδές που έχει μελετηθεί περισσότερο είναι η δεξαμεθαζόνη σε εφάπαξ ενδομυϊκή δόση 0,6 mg/kg. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της δεξαμεθαζόνης στην κλινική πορεία της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας συνοψίσθηκαν σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 38 μελετών, οι οποίες συμπεριέλαβαν συνολικά 4299 παιδιά,³³ ως εξής:

- Ελάττωση της βαρύτητας των συμπτωμάτων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο,
- Μείωση του αριθμού των απαιτούμενων δόσεων νεφελοποιημένης αδρεναλίνης,
- Ελάττωση της συχνότητας νοσηλείας για παρακολούθηση και αντιμετώπιση,
- Βράχυνση του αναγκαίου χρόνου παραμονής στο ΤΕΠ ή νοσηλείας,
- Μείωση της συχνότητας επανόδου στο ΤΕΠ λόγω υποτροπής των συμπτωμάτων.

Η διαφορά στην κλινική κατάσταση των ασθενών που θεραπεύθηκαν με κορτικοστεροειδή

και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρείται 6 και 12 ώρες μετά την αγωγή όχι όμως και 24 ώρες αργότερα. Το εύρημα ίσως εξηγείται από το γεγονός ότι τελικά πάνω από το 50% των ασθενών θα βελτιωθεί κλινικά έστω και αν δε χορηγηθούν κορτικοστεροειδή.

Μία τουλάχιστον μελέτη δεν έχει αναδείξει στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα του κορτικοστεροειδούς όταν αυτό χορηγείται από του στόματος έναντι της ενδομυϊκής χορήγησης.³⁴ Η από του στόματος χορήγηση πρέπει να προτιμάται σχετικά με την παρεντερική οδό γιατί είναι πρακτικά απλούστερη και προκαλεί λιγότερη ανησυχία στο παιδί. Μια δεύτερη μελέτη περιέλαβε 720 παιδιά με ήπια οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα (χωρίς αυξημένο έργο αναπνοής) που στάλθηκαν στο σπίτι από το ΤΕΠ λαμβάνοντας εικονικό φάρμακο ή δεξαμεθαζόνη 0,6 mg/kg από το στόμα. Οι ασθενείς στην ομάδα της δεξαμεθαζόνης είχαν κατά 50% μικρότερο κίνδυνο επανόδου στο Νοσοκομείο εξαιτίας υποτροπής των συμπτωμάτων κατά την εβδομάδα που ακολούθησε την αρχική εξέτασή τους στο ΤΕΠ συγκρινόμενοι με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, τα συμπτώματα είχαν μικρότερη χρονική διάρκεια στα παιδιά που έλαβαν τη δόση κορτικοστεροειδούς στο ΤΕΠ.³⁵ Διασωληνωμένοι ασθενείς με σοβαρή οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα που έλαβαν 1 mg/kg πρεδνιζολόνης κάθε 12 ώρες με ρινογαστρικό σωλήνα αποσωληνώθηκαν νωρίτερα και παρουσίασαν λιγότερο συχνά υποτροπή των συμπτωμάτων και ανάγκη για επαναδιασωλήνωση σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν κορτικοστεροειδή. Η αγωγή συνεχίστηκε για 24 ώρες μετά την αποσωλήνωση.³⁶

Σε ό,τι αφορά τη μέγιστη δόση κορτικοστεροειδούς, πρέπει να αναφερθεί ότι στην πλειονότητα των μελετών που περιέλαβαν ασθενείς με συμπτώματα ήπιας ή μέτριας βαρύτητας η αθροιστική δόση δεξαμεθαζόνης που χρησιμοποιήθηκε δεν ξεπερνούσε τα 0,6 mg/kg.³⁷ Επομένως δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς το θεραπευτικό όφελος (ή και οι ανεπιθύμητες ενέργειες) επαναλαμβανόμενων και αθροιστικά μεγαλύτερων δόσεων. Η γλυκοκορτικοειδική δράση 0,6 mg/kg δεξαμεθαζόνης ισοδυναμεί με 3-6 mg/kg μεθυλπρεδνιζολόνης. Υπενθυμίζεται ότι σε έξαρση άσθματος χορηγείται συνήθως μεθυλπρεδνιζολόνη σε δόση μέχρι 2 mg/kg/ημέρα.

Σε μελέτη αναδρομικού τύπου αναλύθηκε η εμπειρία από την αντιμετώπιση παιδιών με croup στο Νοσοκομείο Παιδών της Δυτικής Αυστραλίας «Princess Margaret» για τη χρονική περίοδο 1990-2006.³⁸ Κατά τα έτη 1990-1995 διαπιστώθηκε δραματική μείωση στη συχνότητα νοσηλείας (κατά περίπου 50%), στη διάρκεια νοσηλείας, καθώς και στη συχνότητα μεταφοράς στη ΜΕΘ και ενδοτραχειακής διασωλήνωσης συγκριτικά με την περίοδο πριν το 1990 όταν τα κορτικοστεροειδή δε χρησιμοποιούνταν. Όταν κατά την περίοδο 1996-2006 η δόση δεξαμεθαζόνης ελαττώθηκε σε 0,15 mg/kg διατηρήθηκε το θετικό κλινικό αποτέλεσμα.

Στην παρούσα ομοφωνία προτείνεται αρχική χορήγηση δεξαμεθαζόνης 0,15 mg/kg σε παιδί με ήπια λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα, 0,30 mg/kg σε μέτρια, και 0,60 mg/kg σε σοβαρή. Εφόσον εντός 12 ωρών δεν παρατηρηθεί κλινική βελτίωση, –στηριζόμενοι και στη δημοσιευμένη εμπειρία του Νοσοκομείου Παιδών της Δυτικής Αυστραλίας Princess Margaret–³⁸ μπορεί να χορηγηθεί επιπλέον κορτικοστεροειδές προκειμένου η συνολική δόση να φθάσει τα 0,60 mg/kg (εφόσον η δόση δε χορηγήθηκε εξ' αρχής). Επί σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού είναι δυνατό να δοθεί επιπλέον δεξαμεθαζόνη εντός του 24ώρου.

Τα κορτικοστεροειδή δεν πρέπει να χορηγούνται σε παιδιά με ανεμευλογιά ή με φυματίωση (εφόσον δε λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιφυματική αγωγή). Στη βιβλιογραφία,

έχει περιγραφεί περιστατικό λαρυγγίτιδας οφειλόμενης σε *Candida* ως παρενέργεια από συστηματικά κορτικοστεροειδή που χορηγήθηκαν για την αντιμετώπιση οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας. Η επιπλοκή σημειώθηκε σε βρέφος που έλαβε 1 mg/kg/ημέρα δεξαμεθαζόνης επί 8 ημέρες παράλληλα με αντιβιοτικά.³⁹

6.5. Χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών

Η υψηλή δόση νεφελοποιημένης βουδεσονίδης έχει ευεργετική επίδραση στην κλινική πορεία της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας. Συνοπτικά τα αποτελέσματα των μελετών είναι τα ακόλουθα:

- Η συνήθως χρησιμοποιούμενη δόση βουδεσονίδης είναι 2 mg. Η δράση της εμφανίζεται συντομότερα συγκριτικά με τη δεξαμεθαζόνη που χορηγείται συστηματικά (εντός 2 ωρών).⁴⁰
- Η βουδεσονίδα βελτιώνει την κλινική εικόνα ασθενών με συμπτώματα ήπιας και μέτριας βαρύτητας και ελαττώνει σημαντικά τη συχνότητα εισαγωγών στο Νοσοκομείο.⁴¹
- Η βουδεσονίδα είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση συμπτωμάτων μέτριας ή σοβαρής έντασης σε νοσηλευόμενα παιδιά.⁴²
- Η συγχορήγηση βουδεσονίδης και δεξαμεθαζόνης δεν είναι αποτελεσματικότερη σε σχέση με τη χορήγηση ενός μόνο από τα δύο.⁴³
- Δεν υπάρχει συγκριτική μελέτη της αποτελεσματικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων βουδεσονίδης με νεφελοποίηση σε σχέση με την εφάπαξ χορήγηση.

Με βάση τα περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα, το κόστος της βουδεσονίδης και ιδίως του μίας χρήσης συστήματος μάσκας-δοχείου νεφελοποίησης καθώς και την κλινική εμπειρία της Εισηγητικής Επιτροπής και της Επιτροπής Σχολιασμού η παρούσα Ομοφωνία προτείνει τα ακόλουθα:

- Ήπιο croup: Εφάπαξ δόση 2 mg βουδεσονίδης με νεφελοποίηση αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική επιλογή της χορήγησης δεξαμεθαζόνης συστηματικά, μόνο στην περίπτωση που το παιδί δεν μπορεί να λάβει δεξαμεθαζόνη από το στόμα. Σημειώνεται ότι το φάρμακο πρώτης επιλογής είναι η δεξαμεθαζόνη λόγω του σημαντικά χαμηλότερου κόστους.
- Μέτριο croup: Εφάπαξ δόση 2 mg βουδεσονίδης με νεφελοποίηση αποτελεί εναλλακτική αγωγή της συστηματικά χορηγούμενης δεξαμεθαζόνης, η οποία όμως αποτελεί το φάρμακο εκλογής λόγω χαμηλού κόστους. Επαναλαμβανόμενες δόσεις βουδεσονίδης των 2 mg ανά 12ωρο στο νοσηλευόμενο παιδί είναι άγνωστο εάν προσφέρουν πρόσθετο κλινικό όφελος.
- Σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή croup: Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα χορήγησης βουδεσονίδης με νεφελοποίηση. Για το λόγο αυτό πρέπει να προτιμάται η συστηματικά χορηγούμενη δεξαμεθαζόνη (PO, IM, IV).

6.6. Αντιμετώπιση του παιδιού με σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή croup

Παιδιά με σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή croup μεταφέρονται στο Νοσοκομείο με ασθενοφόρο και νοσηλεύονται σε ΜΕΘ παιδών. Η νοσηλεία στη ΜΕΘ επιτρέπει τη συχνή χορήγηση αδρεναλίνης με νεφελοποίηση υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση καθώς και την πραγματοποίηση των απαραίτητων χειρισμών για την εξασφάλιση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού. Αποφεύγεται κάθε ενέργεια που μπορεί να φοβίσει το παιδί, όπως η εξέταση της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας.

Κύρια σημεία

- Ήπιο croup: Εφάπαξ δόση δεξαμεθαζόνης 0,15 mg/kg (PO, IM, IV).
- Μέτριο croup: 3 mL διαλύματος αδρεναλίνης (1:1000) με νεφελοποίηση για παιδιά ≤5 ετών και 5 mL για >5 ετών. Μπορεί να επαναληφθεί μετά 1-2 ώρες εάν τα σημεία αυξημένου έργου αναπνοής επιμένουν. Εφάπαξ δόση δεξαμεθαζόνης 0,30 mg/kg. Στη συνέχεια εισαγωγή στο Νοσοκομείο για παρακολούθηση ή επιστροφή στο σπίτι υπό προϋποθέσεις.
- Σοβαρό croup: 3 mL διαλύματος αδρεναλίνης (1:1000) με νεφελοποίηση κάθε 1 ώρα ή και συχνότερα εάν χρειασθεί. Εφάπαξ δόση δεξαμεθαζόνης 0,6 mg/kg.
- Εφόσον εντός 12 ωρών από την αρχική δόση δεξαμεθαζόνης δεν παρατηρηθεί κλινική βελτίωση, τότε μπορεί να χορηγηθεί επιπλέον κορτικοστεροειδές προκειμένου η συνολική δόση να φθάσει τα 0,60 mg/kg. Επί σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού είναι δυνατό να δοθεί επιπλέον δεξαμεθαζόνη.
- Η από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδούς έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την παρεντερική οδό και πρέπει να προτιμάται γιατί προκαλεί μικρότερη ανησυχία στο παιδί (αποφυγή ενδομυϊκής ένεσης, φλεβοκέντησης).
- Τα κορτικοστεροειδή δεν πρέπει να χορηγούνται σε παιδιά με ανεμευλογιά ή με φυματίωση (εφόσον δε λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιφυματική αγωγή).

6.6.1. Ενδείξεις ενδοτραχειακής διασωλήνωσης

Η πραγματοποίηση ενδοτραχειακής διασωλήνωσης αποφασίζεται όταν παρά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων αδρεναλίνης με νεφελοποίηση διαπιστώνονται:⁴⁴⁻⁴⁶

- Προοδευτικά ελαττούμενη μετακίνηση αέρα κατά την ακρόαση του θώρακα,
- Αυξανόμενη συχνότητα αναπνοών και έντασης εισολκών μεσοπλευρίων διαστημάτων ή μειούμενη συχνότητα αναπνοών με σημεία εξάντλησης,
- Εμφάνιση κυάνωσης, βραδυκαρδίας, σημαντικής διέγερσης ή ελάττωσης του επιπέδου συνείδησης (απειλητικό για τη ζωή croup).

7. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΙ ΕΠΑΝΟΔΟΥ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ**7.1. Ενδείξεις επανόδου στο σπίτι μετά την αντιμετώπιση στο ΤΕΠ**

Μετά την εκτίμηση της βαρύτητας και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας, το παιδί μπορεί να επιστρέψει στο σπίτι εφόσον εκπληρώνονται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Έχει λάβει μία τουλάχιστον δόση κορτικοστεροειδούς,
- Παρέμεινε στο ΤΕΠ για τουλάχιστον 2 ώρες εφόσον δε χορηγήθηκε αδρεναλίνη με νεφελοποίηση ή για 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση αδρεναλίνης (καθώς είναι πιθανή η επιδείνωση της κλινικής εικόνας στο προ αγωγής επίπεδο βαρύτητας),

- Δεν παρουσιάζει αυξημένο έργο αναπνοής (ταχύπνοια και εισολκές μεσοπλευρίων διαστημάτων) ή σιγμό σε ηρεμία, ενώ η μετακίνηση αέρα κατά την ακρόαση είναι φυσιολογική,
- Δεν υπάρχουν άλλες ενδείξεις για παραμονή στο Νοσοκομείο (π.χ. τοξική εμφάνιση, σημεία αφυδάτωσης),
- Οι γονείς έχουν τη δυνατότητα να μεταφέρουν άμεσα το παιδί στο Νοσοκομείο εάν τα συμπτώματα επανεμφανισθούν και το παιδί μπορεί το επόμενο 24ωρο να εξετασθεί από τον παιδίατρο του ή στα τακτικά ιατρεία της νοσηλευτικής μονάδας.^{47,48}

7.2. Ενδείξεις νοσηλείας

Οι ενδείξεις εισαγωγής στο Νοσοκομείο περιλαμβάνουν:^{1,2,49}

- Εμφάνιση στο ΤΕΠ με σημεία σοβαρής απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, όπως ανησυχία, ελαττωμένο επίπεδο συνείδησης, εξάντληση, ταχύπνοια, εισπνευστικό σιγμό σε ηρεμία και εισολκές μεσοπλευρίων διαστημάτων,
- Καμία κλινική ανταπόκριση στην αδρεναλίνη με νεφελοποίηση 30 λεπτά μετά τη χορήγησή της,
- Βαθμιαία επιδείνωση της κλινικής εικόνας κατά την παραμονή στο ΤΕΠ και ανάγκη χορήγησης περισσότερων της μιας δόσεων νεφελοποιημένης αδρεναλίνης,
- Επιμονή συμπτωμάτων και σημείων απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, όπως ταχύπνοιας, εισπνευστικού σιγμού σε ηρεμία, εισολκών μεσοπλευρίων διαστημάτων και ελαττωμένης μετακίνησης αέρα κατά την ακρόαση, παρά τη χορήγηση μιας δόσης εισπνεόμενης αδρεναλίνης και μιας δόσης κορτικοστεροειδούς,
- Σημεία ενδεικτικά νοσολογικής οντότητας σοβαρότερης από οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα (επιγλωττίτιδα, βακτηριακή τραχειίτιδα, περιामυγδαλικό απόστημα, οπισθοφαρυγγικό απόστημα), όπως υψηλός πυρετός και τοξική εμφάνιση,
- Εικόνα λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας σε βρέφος <6 μηνών,
- Άλλοι λόγοι εισαγωγής (αδυναμία των γονέων να μεταφέρουν άμεσα το παιδί στο Νοσοκομείο επί υποτροπής των συμπτωμάτων, αφυδάτωση, αδυναμία λήψης υγρών κ.λπ.),
- Σε αρκετές νοσηλευτικές μονάδες τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό, η χορήγηση αδρεναλίνης με νεφελοποίηση στο ΤΕΠ εξαιτίας της παρουσίας εισολκών μεσοπλευρίων διαστημάτων αποτελεί ένδειξη για νοσηλεία και παρακολούθηση του παιδιού στο Νοσοκομείο.

7.3. Επάνοδος στο σπίτι μετά από νοσηλεία

Ένα παιδί που νοσηλεύεται για οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα μπορεί να επιστρέψει στο σπίτι εάν εκπληρώνονται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Φυσιολογική συχνότητα αναπνοών και μετακίνηση αέρα κατά την ακρόαση του θώρακα,
- Απουσία συνεχούς εισπνευστικού σιγμού σε ηρεμία,
- Κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο $\geq 95\%$,
- Απουσία υψηλού πυρετού και δυνατότητα λήψης υγρών από το στόμα,
- Δυνατότητα των γονέων να μεταφέρουν άμεσα το παιδί στο Νοσοκομείο επί υποτροπής των συμπτωμάτων.

Κύρια σημεία

- Η εισαγωγή στο Νοσοκομείο αποφασίζεται με βάση τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας, την ανταπόκριση στη νεφελοποιημένη αδρεναλίνη και την πιθανότητα εναλλακτικής διάγνωσης.
- Το παιδί επιστρέφει στο σπίτι (μετά από αντιμετώπιση στο ΤΕΠ ή μετά από νοσηλεία) όταν δεν υπάρχουν σημεία αυξημένου έργου αναπνοής ή προοδευτικής επιδείνωσης της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού.
- Σχετική ένδειξη νοσηλείας παιδιού με λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα για παρακολούθηση είναι η χορήγηση αδρεναλίνης με νεφελοποίηση στο ΤΕΠ εξαιτίας παρουσίας εισολκών μεσοπλευρίων διαστημάτων κατά την αρχική εκτίμηση.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kaditis AG, Wald ER. Viral croup: current diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:827-834.
2. Mazza D, Wilkinson F, Turner T, Harris C; Health for Kids Guideline Development Group. Evidence based guideline for the management of croup. *Aust Fam Physician* 2008; 37(6 Spec No):14-20.
3. Mazza M, Faia V, Paciello N, Della Marca G, Mazza S. Sleep disorders in childhood: a review. *Clin Ter* 2002; 153:189-193.
4. Balfour-Lynn IM, Davies JC, Grad R. Acute infections producing upper airway obstruction. In: Chernick V, T.F. B, Bush A, editors. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006: 404-415.
5. Bjornson CL, Johnson DW. Croup. *Lancet* 2008; 371:329-339.
6. Bjornson CL, Johnson DW. Croup in the paediatric emergency department. *Paediatr Child Health* 2007; 12:473-477.
7. Wall SR, Wat D, Spiller OB, Gelder CM, Kotecha S, Doull IJ. The viral aetiology of croup and recurrent croup. *Arch Dis Child* 2009; 94:359-360.
8. Sung JY, Lee HJ, Eun BW, Kim SH, Lee SY, Lee JY, et al. Role of human coronavirus NL63 in hospitalized children with croup. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:822-826.
9. Leung TF, Li CY, Lam WY, Wong GW, Cheuk E, Ip M, et al. Epidemiology and clinical presentations of human coronavirus NL63 infections in hong kong children. *J Clin Microbiol* 2009; 47:3486-3492.
10. Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, Poehling KA, Edwards KM, Griffin MR, et al. Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization. *J Pediatr* 2009; 154:694-699.
11. Chun JK, Lee JH, Kim HS, Cheong HM, Kim KS, Kang C, et al. Establishing a surveillance network for severe lower respiratory tract infections in Korean infants and young children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28:841-844.
12. West JB. Φυσιολογία της Αναπνοής-Απαραίτητα Στοιχεία. 5η Έκδοση ed. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις «Γρ. Παρισιάνος»; 2001.
13. Argent AC, Newth CJ, Klein M. The mechanics of breathing in children with acute severe croup. *Intensive Care Med* 2008; 34:324-332.
14. Stoney PJ, Chakrabarti MK. Experience of pulse oximetry in children with croup. *J Laryngol Otol* 1991; 105:295-298.
15. Diaz JH, Lockhart CH. Early diagnosis and airway management of acute epiglottitis in children. *South Med J* 1982; 75:399-403.
16. Mauro RD, Poole SR, Lockhart CH. Differentiation of epiglottitis from laryngotracheitis in the child with stridor. *Am J Dis Child* 1988; 142:679-682.

17. Rapkin RH. The diagnosis of epiglottitis: simplicity and reliability of radiographs of the neck in the differential diagnosis of the croup syndrome. *J Pediatr* 1972; 80:96-98.
18. Stankiewicz JA, Bowes AK. Croup and epiglottitis: a radiologic study. *Laryngoscope* 1985; 95:1159-1160.
19. Wood RE. *Pediatric Flexible Bronchoscopy*. 4th Postgraduate Course ed. Davos: 1995.
20. Sendi K, Crysdale WS, Yoo J. Tracheitis: outcome of 1,700 cases presenting to the emergency department during two years. *J Otolaryngol* 1992; 21:20-24.
21. Tan AK, Manoukian JJ. Hospitalized croup (bacterial and viral): the role of rigid endoscopy. *J Otolaryngol* 1992; 21:48-53.
22. Kwong K, Hoa M, Coticchia JM. Recurrent croup presentation, diagnosis, and management. *Am J Otolaryngol* 2007; 28:401-407.
23. Garner D, Weston V. Effectiveness of vaccination for *Haemophilus influenzae* type b. *Lancet* 2003; 361:395-396.
24. Tanner K, Fitzsimmons G, Carrol ED, Flood TJ, Clark JE. *Haemophilus influenzae* type b epiglottitis as a cause of acute upper airways obstruction in children. *BMJ* 2002; 325:1099-1100.
25. Edwards KM, Dundon MC, Altemeier WA. Bacterial tracheitis as a complication of viral croup. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2:390-391.
26. Wagener JS, Landau LI, Olinsky A, Phelan PD. Management of children hospitalized for laryngotracheobronchitis. *Pediatr Pulmonol* 1986; 2:159-162.
27. Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. *Am J Dis Child* 1978; 132:484-487.
28. Moore M, Little P. Humidified air inhalation for treating croup: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract* 2007; 24:295-301.
29. Waisman Y, Klein BL, Boenning DA, Young GM, Chamberlain JM, O'Donnell R, et al. Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). *Pediatrics* 1992; 89:302-306.
30. Bjornson C, Russell KF, Vandermeer B, Durec T, Klassen TP, Johnson DW. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2):CD006619.
31. Zhang L, Sanguetsche LS. [The safety of nebulization with 3 to 5 ml of adrenaline (1:1000) in children: an evidence based review]. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81:193-197.
32. Butte MJ, Nguyen BX, Hutchison TJ, Wiggins JW, Ziegler JW. Pediatric myocardial infarction after racemic epinephrine administration. *Pediatrics* 1999; 104:e9.
33. Russell KF, Liang Y, O'Gorman K, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1):CD001955.
34. Rittichier KK, Ledwith CA. Outpatient treatment of moderate croup with dexamethasone: intramuscular versus oral dosing. *Pediatrics* 2000; 106:1344-1348.
35. Bjornson CL, Klassen TP, Williamson J, Brant R, Mitton C, Plint A, et al. A randomized trial of a single dose of oral dexamethasone for mild croup. *N Engl J Med* 2004; 351:1306-1313.
36. Tibballs J, Shann FA, Landau LI. Placebo-controlled trial of prednisolone in children intubated for croup. *Lancet* 1992; 340:745-748.
37. Kairys SW, Olmstead EM, O'Connor GT. Steroid treatment of laryngotracheitis: a meta-analysis of the evidence from randomized trials. *Pediatrics* 1989; 83:683-693.
38. Dobrovoljac M, Geelhoed GC. 27 years of croup: an update highlighting the effectiveness of 0.15 mg/kg of dexamethasone. *Emerg Med Australas* 2009; 21:309-314.
39. Burton DM, Seid AB, Kearns DB, Pransky SM. Candida laryngotracheitis: a complication of combined steroid and antibiotic usage in croup. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992; 23:171-175.
40. Godden CW, Campbell MJ, Hussey M, Cogswell JJ. Double blind placebo controlled trial of nebulised budesonide for croup. *Arch Dis Child* 1997; 76:155-158.
41. Klassen TP, Feldman ME, Watters LK, Sutcliffe T, Rowe PC. Nebulized budesonide for children with mild-to-moderate croup. *N Engl J Med* 1994; 331:285-289.
42. Fitzgerald D, Mellis C, Johnson M, Allen H, Cooper P, Van Asperen P. Nebulized budesonide is as effective as nebulized adrenaline in moderately severe croup. *Pediatrics* 1996; 97:722-725.
43. Klassen TP, Craig WR, Moher D, Osmond MH, Pasterkamp H, Sutcliffe T, et al. Nebulized budesonide and oral dexamethasone for treatment of croup: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;

- 279:1629-1632.
44. Couriel JM. Management of croup. *Arch Dis Child* 1988; 63:1305-1308.
 45. Baugh R, Gilmore BB, Jr. Infectious croup: a critical review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 95:40-46.
 46. Freezer N, Butt W, Phelan P. Steroids in croup: do they increase the incidence of successful extubation? *Anaesth Intensive Care* 1990; 18:224-228.
 47. Prendergast M, Jones JS, Hartman D. Racemic epinephrine in the treatment of laryngotracheitis: can we identify children for outpatient therapy? *Am J Emerg Med* 1994; 12:613-616.
 48. Ledwith CA, Shea LM, Mauro RD. Safety and efficacy of nebulized racemic epinephrine in conjunction with oral dexamethasone and mist in the outpatient treatment of croup. *Ann Emerg Med* 1995; 25:331-337.
 49. Knapp JF, Hall M, Sharma V. Benchmarks for the emergency department care of children with asthma, bronchiolitis, and croup. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26:364-369.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Επιτροπή Σχολιασμού

Μαρία Ανατολιωτάκη
Αχιλλέας Αττιλάκος
Ροζαλία Βαλερή
Νατάσα Βαρβαρήγου
Σταυρούλα Γιαβή
Αριστούλα Γκολογκάνη
Νίκος Δουλαδέρης
Παναγιώτης Δουρίδας
Νικόλαος Δρακωνάκης
Μαρία Ζήβα
Θεόδωρος Ζιαμπάρας
Ανδρέας Ηλιάδης
Δήμητρα Κεσίδου
Ελένη Κόκορη
Κοσμάς Κοτσώνης
Μαρία Κουλούρη
Σταυρούλα Κωσταρίδου
Μαρία Κώτσιου
Ευαγγελία Λαγκώνα
Βάσω Μάτζιου
Αντιγόνη Μαυρουδή
Κώστας Μπόλης
Κώστας Παπαδημητρίου
Αθηνά Παπαδοπούλου
Δήμητρα Παράσχου
Θεώνη Πετροπούλου
Κώστας Πέτσιος
Σπύρος Πίπης
Άννα Ραματάνη
Ειρήνη Σιόντη
Νικόλαος Σκεντέρης
Παρασκευή Σούκουλη
Παναγιώτης Σπυρίδης
Λέλα Σταμογιάννη
Στάθης Στέφος

ΘΕΣΗ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Εισηγητική Επιτροπή

Μάριος Παπαδόπουλος
Ελπίδα Χατζηαγόρου
Μανώλης Παρασκάκης
Πολυτίμη Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη
Κώστας Πρίφτης
Πολυξένη Ταπραντζή

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρήση εισπνεόμενων φαρμάκων έχει ιστορία χιλιάδων ετών. Ήδη από την αρχαιότητα χρησιμοποιούσαν τον καπνό από την καύση συγκεκριμένων φυτών για θεραπευτικούς σκοπούς, ενώ τα «τσιγάρα άσθματος» που περιείχαν *Datura stramonium*, δηλαδή ουσία με αντιχολινεργική δράση ήταν διαθέσιμα έως και τις αρχές της δεκαετίας του 1970.¹ Η σύγχρονη ιστορία των αερολυμάτων έχει αφετηρία τον 18^ο αιώνα και μόλις πριν από 50 χρόνια δημιουργήθηκε η πρώτη συσκευή πολλαπλών σταθερών δόσεων αερολύματος υπό πίεση. Από τότε οι συσκευές εισπνοών εξελίχθηκαν σημαντικά, ενώ τα τελευταία χρόνια παρατηρείται εκρηκτική συσσώρευση γνώσης και κλινικών εφαρμογών στον τομέα της τεχνολογίας παραγωγής και απελευθέρωσης αερολυμάτων.²

Ο κατάλογος των φαρμάκων που διατίθενται σε μορφή αερολύματος και χορηγούνται μέσω της αναπνευστικής οδού επιμηκύνεται συνεχώς. Περιλαμβάνει β₂-αγωνιστές βραχείας και μακράς δράσης, κορτικοστεροειδή, αντιχολινεργικά, αντιμικροβιακά, βλεννολυτικούς παράγοντες, μη κορτικοστεροειδή αντιφλεγμονώδη και αγγειοδιασταλτικά σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση. Εξάλλου, γίνεται προσπάθεια να χορηγηθούν μέσω της αναπνευστικής οδού αντιπρωτεάσες σε ασθενείς με ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης και κυστική ίνωση, ινσουλίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, εμβόλια και χημειοθεραπευτικοί παράγοντες. Άλλωστε, η αναπνευστική οδός διερευνάται ως μία από τις καταλληλότερες για τη χορήγηση γονιδιακής θεραπείας στην κυστική ίνωση.³

Η επιλογή της χορήγησης φαρμάκων μέσω της αναπνευστικής οδού για παθήσεις των αεραγωγών παρουσιάζει σημαντικά κλινικά πλεονεκτήματα. Επιταχύνει την έναρξη του θεραπευτικού αποτελέσματος και βελτιώνει σημαντικά το θεραπευτικό δείκτη (λόγος θεραπευτικού αποτελέσματος προς συστηματική δράση) λόγω της υψηλής συγκέντρωσης που επιτυγχάνεται τοπικά, παρά την ελάττωση της χορηγούμενης δόσης. Έτσι, ελαττώνεται σημαντικά και ο κίνδυνος των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων.⁴ Επομένως, υπάρχει απόλυτη συμφωνία για το θεραπευτικό όφελος που προκύπτει από τη χρήση εισπνεόμενων φαρμάκων σε παιδιά με αναπνευστικά νοσήματα, όπως είναι οι ασθενείς με άσθμα και κυστική ίνωση.⁵⁻⁸

Στις συσκευές που διατίθενται για τη μεταφορά φαρμάκων στο τραχειοβρογχικό δένδρο περιλαμβάνονται:

- 1) Η *δοσιμετρική συσκευή πολλαπλών σταθερών δόσεων αεροζόλης υπό πίεση (pressurized metered dose inhaler, pMDI)* ή εκείνη που *ενεργοποιείται με την εισπνοή (breath-actuated pMDI, BA-pMDI)*, όπου η απαιτούμενη ενέργεια για τη δημιουργία του εκνεφώματος προέρχεται από το συμπιεσμένο προωθητικό αέριο της συσκευής.
- 2) Η *συσσκευή ξηράς σκόνης (dry powder inhaler, DPI)*, όπου η απαιτούμενη ενέργεια παρέχεται από την εισπνευστική προσπάθεια του ασθενούς.
- 3) Ο *νεφελοποιητής (nebulizer)*, όπου η απαιτούμενη ενέργεια προκύπτει από τη μετατροπή ηλεκτρικής ενέργειας σε ροή αέρα ή οξυγόνου, σε ηχητικά κύματα ή δονήσεις ανάλογα με τον τύπο του νεφελοποιητή.

Οι συσκευές pMDI όταν χρησιμοποιούνται από παιδιά ή ασθενείς με αδυναμία συνεργασίας προσαρμόζονται σε αεροθάλαμο, κατά προτίμηση με βαλβίδα.⁹ Όλοι οι τύποι των συσκευών παραγωγής αερολύματος είναι αποτελεσματικοί όταν χρησιμοποιούνται ακολουθώντας πιστά τις οδηγίες του κατασκευαστή.¹⁰ Πάντως, σημαντικό ποσοστό ασθενών δε χρησιμοποιεί σωστά τις συσκευές, ακόμα και όταν προτίθεται να ακολουθήσει τη συνιστώμενη αγωγή. Τα λάθη οφείλονται σε ελλιπή εκπαίδευση, στη μη κατανόηση των οδηγιών ή

στην αδυναμία εφαρμογής τους από τους ασθενείς. Έχει διαπιστωθεί ότι το ποσοστό των ασθενών που κάνει τουλάχιστον ένα λάθος κατά την χρήση συσκευής εισπνοών μπορεί να ξεπερνά το 80-90%, ειδικά στις ακραίες ηλικίες (παιδιά, ηλικιωμένοι).^{11,12}

Η συνεχώς αυξανόμενη γνώση στην τεχνολογία παραγωγής αερολυμάτων και ο μεγάλος αριθμός φαρμάκων και φαρμακοτεχνικών μορφών (Πίνακας 1), η ποικιλία των νεότερων συσκευών που έχουν κυκλοφορήσει και τα υψηλά ποσοστά λαθών που εμφανίζονται κατά την χρήση τους από τους ασθενείς μας ώθησαν στη συγγραφή αυτών των θέσεων ομοφωνίας. Στόχος τους είναι η συμβολή στη σωστή πληροφόρηση του γιατρού αλλά και κάθε εμπλεκόμενου επαγγελματία υγείας ώστε να είναι σε θέση να επιλέξει την κατάλληλη συσκευή για τον ασθενή του και να εκπαιδεύσει τον ίδιο και/ή τους γονείς του στην ορθή χρήση της. Το επίκαιρο αυτής της πρωτοβουλίας, αλλά και το κοινό του προβλήματος στις

Πίνακας 1. Διαθέσιμες συσκευές για τη χορήγηση των συχνότερα συνταγογραφούμενων εισπνεόμενων φαρμάκων (pMDI, BA-pMDI, DPI και με νεφελοποιητή) στην Ελλάδα

Κατηγορία φαρμάκου	Εμπορική ονομασία συσκευής/φαρμάκου	Δόση φαρμάκου (μg)	Σχόλια
<i>Οι συσκευές pMDI και BA-pMDI που περιγράφονται είναι με HFA προωθητικά. Οι δόσεις είναι ίδιες με τις συσκευές με CFC τεχνολογία (αν δεν υπάρχει αντίστοιχο σχόλιο).</i>			
pMDI			
Αντιχολινεργικά	Βρωμιούχο ιπρατρόπιο (Atrovent®)	21 μg*	
β ₂ -αγωνιστές	Σαλβουταμόλη (Aerolin®)	100	
	Σαλμετερόλη (Serevent®)	25	
	Φορμοτερόλη (Foradil®)	12	
Κορτικοστεροειδή	Φλουτικαζόνη (Flixotide®)	50, 125, 250	Οι δόσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στα παιδιά με επίμονο άσθμα θα πρέπει να προσαρμόζονται στη χαμηλότερη δυνατή δόση που επιτυγχάνει τον έλεγχο της νόσου.
	Σικλεσονίδη (Alvesco®)	160	
Συνδυασμοί β ₂ -αγωνιστή μακράς δράσης και κορτικοστεροειδούς	Φορμοτερόλη/Μπεκλομεθαζόνη (Inuvair®, Foster®)	6/100 25/50, 25/125, 25/250	Το σωματίδια του αερολύματος που παράγεται έχουν μικρή MMAD (εξαιρετικά λεπτά σωματίδια) Η σαλμετερόλη επιφέρει θεραπευτικό όφελος όταν χορηγείται σε δόση 50 μg/12ωρο. Η συσκευή διαθέτει δοσομετρητή.
	Σαλμετερόλη/Φλουτικαζόνη (Seretide®)		

* Όλες οι δόσεις αναφέρονται σε μg εκτός εάν αναγράφονται άλλες μονάδες.

** Οι δόσεις φορμοτερόλης 4,5 μg και 9 μg αντιστοιχούν σε μετρούμενες από τη συσκευή 6 και 12 μg.

Πίνακας 1. (συνέχεια) Διαθέσιμες συσκευές για τη χορήγηση των συχνότερα συνταγογραφούμενων εισπνεόμενων φαρμάκων (pMDI, BA-pMDI, DPI και νεφελοποιητής) στην Ελλάδα

BA-pMDI

β ₂ -αγωνιστές	Σαλβουταμόλη (Salbunova®)	100	Autohaler
Κορτικοστεροειδή	Μπεκλομεθαζόνη (Qvar®)	50, 100	Autohaler, το αερόλυμα μπεκλομεθαζόνης που απελευθερώνεται είναι σε μορφή εξαιρετικά λεπτών σωματιδίων

Συσκευές ξηράς σκόνης (DPI)

			Τύπος	Αντίσταση
Aerolizer	Βουδεσονίδη (Miflonide®) Φορμοτερόλη (Foradil®, Formaxa®)	200, 400 12**	Κάψουλα	Χαμηλή
Discus	Σαλβουταμόλη (Aerolin®) Σαλμετερόλη (Serevent®) Φλουτικαζόνη (Flixotide®) Σαλμετερόλη/Φλουτικαζόνη (Seretide)	200 50 50, 100, 250, 500 50/100, 50/250, 50/500	Μεμονωμένες δόσεις σε κάψουλες στο εσωτερικό της συσκευής	Μέτρια
Elpenhaler	Φλουτικαζόνη (Fluticape®) Φορμοτερόλη (Formopen®) Σαλμετερόλη/Φλουτικαζόνη (Rolenium®)	250 12 50/250		
Handihaler	Τιοτρόπιο (Spiriva®)	18	Κάψουλα	Υψηλή
Turbuhaler	Βουδεσονίδη (Pulmicort®) Τερβουταλίνη (Dracanyl®) Φορμοτερόλη (Oxez®) Φορμοτερόλη/Βουδεσονίδη (Symbicort®)	200 500 9** 4,5/80, 4,5/160, 9/320*	Δεξαμενή πολλαπλών δόσεων	Μέτρια
Twisthaler	Μομεταζόνη (Asmanex®)	200, 400	Δεξαμενή πολλαπλών δόσεων	Υψηλή

* Όλες οι δόσεις αναφέρονται σε μg εκτός εάν αναγράφονται άλλες μονάδες.

** Οι δόσεις φορμοτερόλης 4,5 μg και 9 μg αντιστοιχούν σε μετρούμενες από τη συσκευή 6 και 12 μg.

Πίνακας 1. (συνέχεια) Διαθέσιμες συσκευές για τη χορήγηση των συχνότερα συνταγογραφούμενων εισπνεόμενων φαρμάκων (pMDI, BA-pMDI, DPI και νεφελοποιητής) στην Ελλάδα

Νεφελοποιητές			
β ₂ -αγωνιστές	Σαλβουταμόλη διάλυμα (Aerolin®)	2,5 mg/2,5 ml, 5 mg/2,5 ml	Τα φιαλίδια δεν απαιτούν διάλυση. Προστίθεται φυσιολογικός ορός έως τον όγκο των 4 ml για αεροκίνητο νεφελοποιητή
Κορτικοστεροειδή	Βουδεσονίδη εναιώρημα (Pulmicort®) Φλουτικαζόνη εναιώρημα (Flixotide®)	0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml 0,5 mg/ml, 2 mg/ml	Χρησιμοποιούνται με νεφελοποιητή αεροκίνητο και δυναμικά με δονούμενου δικτυωτού πλέγματος. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται με νεφελοποιητή υπερήχων
Αντιχολινεργικά	Βρωμιούχο ιπρατρόπιο (Atrovent®)	250/2 ml, 500/2 ml	
Αντιμικροβιακά	Τομπραμυκίνη διάλυμα Κολιστίνη διάλυμα (Tandim®)	300 mg/5 ml (Tobi®) 300 mg/4 ml (Bramitob®) Σκόνη σε φιαλίδιο 1x10 ⁶ μονάδες (=80 mg) Με νερό και φυσιολογικό ορό για διάλυμα 3 ml	
Βλεννολυτικά	Ανασυνδυσασμένη ανθρώπιος DNase (Pulmozyme®)	2,5 mg/2,5ml	Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με νεφελοποιητή υπερήχων. Δεν αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα
Χημειοπροστατευτικά	Πενταμιδίνη (NebuPent®)	300 mg	
Προστακυκλίνη	Iloprost (Ventavis®)	φύσιγγα (10mg/ml)	

* Όλες οι δόσεις αναφέρονται σε μg εκτός εάν αναγράφονται άλλες μονάδες.

** Οι δόσεις φορμοτερόλης 4,5 μg και 9 μg αντιστοιχούν σε μετρούμενες από τη συσκευή 6 και 12 μg.

αναπτυγμένες Δυτικές κοινωνίες αναδεικνύεται και από τη δημοσίευση κατευθυντήριας οδηγίας με ανάλογο περιεχόμενο από τους οργανισμούς European Respiratory Society (ERS)/International Society for Aerosols in Medicine (ISAM) λίγους μόλις μήνες μετά την ανάληψη της πρωτοβουλίας από την Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία.¹³

Ακολουθήθηκε η μεθοδολογία αναζήτησης επιστημονικών δημοσιεύσεων στη βάση

δεδομένων PubMed, όπως περιγράφεται στην Εισαγωγή της παρούσας έκδοσης. Τα λήμματα που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση ήταν τα ακόλουθα: aerosol drug delivery devices, H pressurized metered dose inhalers, H dry powder inhalers, H valved holding chambers, H pneumatic nebulizers, H ultrasonic nebulizers, H vibrating mesh nebulizers, H breath-actuated inhalers, H aerosol therapy, KA/ pediatric respiratory disease. Εντοπίστηκαν συνολικά 3744 δημοσιεύσεις (συστηματικές ανασκοπήσεις, ανασκοπήσεις, ομοφωνίες, πρωτότυπα άρθρα). Ο αριθμός περιορίστηκε στις 1884 όταν χρησιμοποιήθηκαν ως περιορισμοί η αγγλική γλώσσα και η ηλικία 0-18 ετών, οι οποίες αξιολογήθηκαν, και επιλέχθηκαν οι 170. Στα σημεία όπου υπήρχαν διαφορετικές απόψεις στη βιβλιογραφία υιοθετήθηκε η αντίστοιχη οδηγία από την ευρωπαϊκή ομοφωνία (ERS/ISAM Task Force Consensus Statement). Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως στα κριτήρια επιλογής συσκευής ανά ηλικιακή ομάδα, αποφασίσθηκαν τροποποιήσεις με βάση την Ελληνική εμπειρία.

2. ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΩΝ

Ως αερόλυμα ορίζεται ένα σύνολο σωματιδίων που αιωρείται λόγω χαμηλής τελικής ταχύτητας εναπόθεσης. Η ταχύτητα αυτή εξαρτάται από το μέγεθος και την πυκνότητα των σωματιδίων. Το μέγεθος των σωματιδίων του αερολύματος ποικίλει και εκφράζεται μέσω της *διάμεσης αεροδυναμικής διαμέτρου μάζας* (*Mass Median Aerodynamic Diameter, MMAD*). Για παράδειγμα, όταν σε ένα αερόλυμα η MMAD ισούται με 4 μm , σημαίνει ότι το 50% της μάζας των σωματιδίων από τα οποία αποτελείται έχουν μικρότερη διάμετρο από 4 μm και το 50% μεγαλύτερη.^{14,15} Η κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων του αερολύματος εκφράζεται από τη *γεωμετρική σταθερά απόκλιση*. Όσο μεγαλύτερη είναι η γεωμετρική σταθερά απόκλιση ενός αερολύματος, τόσο μικρότερο είναι το ποσοστό των σωματιδίων που έχει το κατάλληλο μέγεθος για να φτάσει στο κατώτερο αναπνευστικό. Κατάλληλο μέγεθος θεωρείται αυτό που η MMAD είναι 0,5-5 μm .³ Η μεταφορά των σωματιδίων του αερολύματος στο αναπνευστικό σύστημα γίνεται με τρεις τρόπους:

- 1) Τα μεγαλύτερα σωματίδια ($\geq 5 \mu\text{m}$) συνήθως παγιδεύονται στο στοματοφάρυγγα λόγω ενσφήνωσης από την αδράνεια που τα εμποδίζει να ακολουθήσουν το ρεύμα του εισπνεόμενου αέρα όταν αλλάζει διεύθυνση προς τους κατώτερους αεραγωγούς (Εικόνα 1).^{3,15} Το φάρμακο που εναποτίθεται στο στόμα και το φάρυγγα καταλήγει στη συστηματική κυκλοφορία χωρίς καμία τοπική δράση στο κατώτερο αναπνευστικό, ελαττώνοντας το θεραπευτικό δείκτη και συνεισφέροντας στην εκδήλωση συστηματικών και επομένως ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως είναι ο τρόμος από τη χρήση σαλβουταμόλης ή η επίδραση στον υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακό άξονα από τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.¹⁶⁻¹⁷ Το ποσοστό εναπόθεσης στο στοματοφάρυγγα εξαρτάται από το μέγεθος των σωματιδίων και την εισπνευστική ροή, καθώς και οι δύο αυτές παράμετροι συνεισφέρουν στην αδράνεια και επομένως στην πιθανότητα ενσφήνωσης στο ανώτερο αναπνευστικό.¹⁶
- 2) Τα σωματίδια πολύ μικρής διαμέτρου ($\leq 1 \mu\text{m}$) μεταφέρονται μέσω διάχυσης, παραμένουν αιωρούμενα επί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (κίνηση Brown) και εναποτίθενται, εφόσον έρθουν, τυχαία, σε επαφή με τον αναπνευστικό βλεννογόνο. Σημαντικό ποσοστό από τα πολύ μικρά σωματίδια δεν εναποτίθεται ούτε στους περιφερικούς αεραγωγούς και αποβάλλεται στο περιβάλλον με την εκπνοή.
- 3) Τέλος, τα σωματίδια με MMAD από 1-5 μm (Εικόνα 1),¹⁸ έχουν αυξημένη πιθανότητα να



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση της πορείας των σωματιδίων του αερολύματος που φτάνουν στην είσοδο του στόματος ή της μύτης του ασθενούς και της θέσης εναπόθεσης στο αναπνευστικό ανάλογα με την ταχύτητα και το μέγεθος τους, τον τύπο εισπνοής του ασθενούς και τις ανατομικές ιδιαιτερότητες του ανώτερου και του κατώτερου αεραγωγού του παιδιού

φτάσουν και να εναποτεθούν στο κατώτερο αναπνευστικό μέσω καθίζησης, με τα μεγαλύτερα από αυτά (MMAD 4-5 μm) να μη μεταφέρονται πέραν των κεντρικών αεραγωγών και τα μικρότερα να φθάνουν σε περιφερικότερα τμήματα του βρογχικού δένδρου.^{3,13} Το ποσοστό εναπόθεσης τους αυξάνεται όταν ο ασθενής «κρατήσει την αναπνοή του» για μερικά δευτερόλεπτα, διαδικασία συνήθως ανέφικτη σε παιδιά προσχολικής ηλικίας. Με την καθυστέρηση της εκπνοής διατίθεται περισσότερος χρόνος στα σωματίδια του αερολύματος να εναποτεθούν λόγω καθίζησης (MMAD 4-5 μm) ή επαφής, στα πλαίσια διάχυσης (MMAD $\leq 1 \mu\text{m}$), με τον αναπνευστικό βλεννογόνο.^{13,19}

Μπορεί να υπάρχει διαφοροποίηση της επιθυμητής θέσης εναπόθεσης ανάλογα με την υποκείμενη νόσο ή τη χορηγούμενη φαρμακευτική ουσία.^{20,21} Για παράδειγμα, οι υποδοχείς των β_2 -αγωνιστών βρίσκονται σε όλη την έκταση του τραχειοβρογχικού δένδρου, ωστόσο, το όφελος που προκύπτει από τη χρήση τους είναι σημαντικότερο όταν διεγείρονται οι υποδοχείς που εντοπίζονται στους μεγαλύτερους αεραγωγούς.¹³ Αντίθετα, τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ασκούν την αντιφλεγμονώδη δράση τους στο άσθμα, κυρίως, μέσω των ενδοκυττάρων υποδοχέων τους που βρίσκονται τόσο στους κεντρικούς όσο και τους περιφερικότερους αεραγωγούς.²²⁻²⁴ Κατά συνέπεια, είναι επιθυμητή η ομοιόμορφη κατανομή τους στον πνεύμονα, η οποία επιτυγχάνεται μέσω της απελευθέρωσης σωματιδίων μικρής διαμέτρου με περιορισμένο εύρος κατανομής. Ας σημειωθεί ότι το ιδεώδες μέγεθος των σωματιδίων του αερολύματος στα παιδιά είναι ίσως μικρότερο από εκείνο των ενηλίκων, εξαιτίας των στενότερων αεραγωγών και των υψηλότερων τιμών εισπνευστικής ροής που επιτυγχάνουν συνήθως.¹⁶

Τέλος, η αποτελεσματική μεταφορά του παραγόμενου αερολύματος στους πνεύμονες δεν εξαρτάται αποκλειστικά από τα χαρακτηριστικά της χρησιμοποιούμενης συσκευής αλλά και από τον τρόπο εφαρμογής της. Η μικρή ηλικία του ασθενούς, οι δυσκολίες λόγω ελλιπούς συνεργασίας, το επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης και η σοβαρότητα της διαταραχής της αναπνευστικής λειτουργίας αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματική μεταφορά του αερολύματος και να καθορίσουν την επιλογή του τύπου της συσκευής που θα χρησιμοποιηθεί. Η χρήση αεροθαλάμου με βαλβίδα και μάσκα ή επιστόμιο περιορίζει το πρόβλημα.^{13,16,25}

3. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΛΟΓΩ ΗΛΙΚΙΑΣ

Δεν είναι όλες οι συσκευές κατάλληλες για όλους τους ασθενείς. Η σωστή χρήση κάθε συσκευής απαιτεί διαφορετικά βήματα και συγκεκριμένη τεχνική, που απαιτεί άλλοτε άλλο επίπεδο ωριμότητας και συνεργασίας εκ μέρους του παιδιού, και επομένως η επιλογή εξαρτάται από την ηλικία (Πίνακας 2).^{3,13}

Η χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων σε βρέφη και μικρά παιδιά παρουσιάζει επιπλέον

Πίνακας 2. Οδηγίες χρήσης συσκευών χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων (απαραίτητη η επίβλεψη για τον έλεγχο σωστής χρήσης της συσκευής)

pMDI (για παιδιά με καλό συγχρονισμό εισπνοής και ενεργοποίησης συσκευής)

1. Ανακινήστε 4-5 φορές εάν το αερόλυμα βρίσκεται σε μορφή εναιωρήματος
2. Αφαιρέστε το καπάκι.
3. Ψεκάστε 3-4 φορές στον αέρα κατά την 1^η χρήση ή όταν η συσκευή δεν έχει χρησιμοποιηθεί τις τελευταίες ημέρες.
4. Εκπνεύστε ήρεμα όσο είναι εφικτό (σα να αδειάζουμε τους πνεύμονες).
5. Κρατήστε τη συσκευή σε όρθια θέση.
6. Τοποθετήστε άμεσα το στόμιο στο στόμα ανάμεσα στα δόντια με τη γλώσσα να βρίσκεται κάτω από το επιστόμιο.
7. Βεβαιωθείτε για την απουσία διαφυγής αέρα από το στόμα.
8. Αρχίστε να εισπνέετε αργά από το στόμα και ταυτόχρονα ψεκάστε ώστε να απελευθερωθεί μία δόση.
9. Εισπνεύστε αργά και βαθιά έως ότου ο πνεύμονας γεμίσει με αέρα
10. Αφαιρέστε τη συσκευή από το στόμα στο τέλος της εισπνοής και κλείστε τα χείλη.
11. Κρατήστε τη αναπνοή για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα πριν την εκπνοή.
12. Αναπνεύστε ήρεμα.
13. Επαναλάβετε με τη 2^η δόση, εάν απαιτείται.
14. Ξεπλύνετε το στόμα εάν χορηγήθηκαν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

BA-pMDI (ενεργοποιούμενο με την εισπνοή, παιδιά >6 ετών)

- 1-7. Ακολουθήστε τα ίδια βήματα όπως και στα pMDIs.
8. Αρχίστε να εισπνέετε αργά από το στόμα. Θα αισθανθείτε τη δόση που απελευθερώνεται από τη γεύση ή από τον παραγόμενο ήχο (κλικ).
9. Εισπνεύστε αργά και βαθιά από το στόμα έως ότου οι πνεύμονες γεμίσουν με αέρα. Η διάρκεια της εισπνοής να είναι 2-3 δευτερόλεπτα.
- 10-14. Ακολουθήστε τα ίδια βήματα όπως με τα pMDIs.

pMDI και αεροθάλαμος με μάσκα προσώπου (για παιδιά προσχολικής ηλικίας ή ασθενή με επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης ανεξαρτήτως ηλικίας)

- 1-3. Ακολουθείστε τα ίδια βήματα όπως με τα pMDIs.
4. Εισάγετε το επιστόμιο στην ανοικτή υποδοχή του αεροθαλάμου ώστε να εφαρμόσει καλά.
5. Τοποθετήστε την μάσκα προσώπου πάνω από τη μύτη και στόμα και βεβαιωθείτε ότι εφαρμόζει καλά.
6. Ψεκάστε πιέζοντας το κάνιστρο ώστε να απελευθερωθεί μία δόση στον αεροθάλαμο.
7. Ζητήστε από το παιδί να εισπνέει και να εκπνέει ήρεμα μέσα από τον αεροθάλαμο (ο αριθμός των αναπνοών εξαρτάται από την ηλικία του παιδιού και τον όγκο του αεροθαλάμου).
8. Απομακρύνετε τη μάσκα από το πρόσωπο του παιδιού.
9. Επαναλάβετε τα βήματα 1-8 εάν απαιτείται και 2^η δόση.

Πίνακας 2. (συνέχεια) Οδηγίες χρήσης συσκευών χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων (απαραίτητη η επίβλεψη για τον έλεγχο σωστής χρήσης της συσκευής)

rMDI και αεροθάλαμος με επιστόμιο (για παιδιά σχολικής ηλικίας)

- 1-4. Επαναλάβετε τα ίδια βήματα όπως με τα rMDIs με μάσκα προσώπου.
5. Τοποθετήστε το επιστόμιο του αεροθαλάμου μέσα στο στόμα του ασθενούς με τα δόντια πάνω στο επιστόμιο και τα χείλη κλειστά γύρω από το επιστόμιο.
6. Ψεκάστε ώστε να απελευθερωθεί μία δόση.
7. Ζητήστε από το παιδί να εισπνέει και να εκπνέει ήρεμα στον αεροθάλαμο για 5 φορές. Μπορείτε να επιβεβαιώνετε τις αναπνοές από την κίνηση των βαλβίδων.
8. Επαναλάβετε τα βήματα από 1-7 αν απαιτείται 2η δόση.
9. Ξεπλύνετε το στόμα εάν χορηγήθηκαν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

rMDI και αεροθάλαμος με επιστόμιο (παιδιά >6 ετών με επίβλεψη για τη σωστή τεχνική)

- 1-4. Επαναλάβετε τα ίδια βήματα όπως με τα rMDIs με μάσκα προσώπου.
5. Τοποθετήστε το επιστόμιο του αεροθαλάμου μέσα στο στόμα του ασθενούς με τα δόντια πάνω στο επιστόμιο και τα χείλη κλειστά γύρω από το επιστόμιο.
6. Ζητήστε από το παιδί να εκπνεύσει αργά όσο περισσότερο μπορεί ώστε να αδειάσει από αέρα τους πνεύμονες
7. Ψεκάστε ώστε να απελευθερωθεί μία δόση στον αεροθάλαμο και ζητήστε από το παιδί να αρχίσει να εισπνέει αργά από το στόμα μέσα από το επιστόμιο.
8. Η αργή βαθιά εισπνοή ολοκληρώνεται όταν οι πνεύμονες γεμίσουν αέρα. Για παιδιά σχολικής ηλικίας η διάρκεια της εισπνοής να είναι 2-3 δευτερόλεπτα.
9. Αφαιρέστε το επιστόμιο στο τέλος της εισπνοής και ζητήστε από το νεαρό ασθενή να κλείσει τα χείλη.
10. Ζητήστε από το παιδί να κρατήσει την αναπνοή του όσο είναι εφικτό ή έως και 10 δευτερόλεπτα.
11. Ζητήστε από το παιδί να συνεχίσει να αναπνέει ήρεμα.
12. Επαναλάβετε τα βήματα από 1-7 αν απαιτείται 2η δόση.
13. Ξεπλύνετε το στόμα εάν χορηγήθηκαν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Συσκευές ξηράς σκόνης (παιδιά σχολικής ηλικίας με επίβλεψη)

1. Αφαιρέστε το καπάκι ή ανοίξτε (ενεργοποιήστε) τη συσκευή.
2. Προετοιμάστε τη δόση σύμφωνα με τις οδηγίες της εκάστοτε συσκευής.
3. Κατά τη διάρκεια και μετά την ενεργοποίηση της συσκευής μην κρατάτε το επιστόμιο στραμμένο προς τα κάτω γιατί μπορεί να χαθεί η δόση.
4. Εκπνεύστε ήρεμα εκτός συσκευής έως ότου νιώσετε ότι άδειασαν οι πνεύμονες από αέρα.
5. Τοποθετήστε τη συσκευή στο στόμα και εισπνεύστε βίαια και γρήγορα από την αρχή της εισπνοής. Όταν εισπνέετε βαθιά αλλά αργά μειώνεται το ποσοστό του φαρμάκου που εναποτίθεται.
6. Συνεχίστε να εισπνέετε έως ότου νιώσετε ότι οι πνεύμονες δε χωρούν άλλον αέρα.
7. Στο τέλος της εισπνοής απομακρύνετε τη συσκευή από το στόμα και κλείστε τα χείλη. Κρατήστε την αναπνοή σας 10 δευτερόλεπτα.
8. Αναπνεύστε ήρεμα.
9. Εάν απαιτείται και 2^η δόση επαναλάβετε τα βήματα από 1-8.
10. Ξεπλύνετε το στόμα εάν χορηγήθηκαν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

δυσκολίες, που δυνητικά επηρεάζουν την αποτελεσματικότητά της αγωγής. Πέραν του επιπέδου συνεργασίας, οι διαφορές στην ανατομία και τη φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος σε σχέση με τους ενηλίκους μειώνουν την εναπόθεση των εισπνεόμενων φαρμάκων στον πνεύμονα.¹⁶ Τα βρέφη έχουν ρινική αναπνοή ενώ συχνά αναπτύσσουν

Πίνακας 2. (συνέχεια) Οδηγίες χρήσης συσκευών χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων (απαραίτητη η επίβλεψη για τον έλεγχο σωστής χρήσης της συσκευής)

Αεροκίνητοι νεφελοποιητές (για ασθενείς που δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν pMDI και αεροθάλαμο με βαλβίδα με ή χωρίς μάσκα προσώπου ή όταν το φάρμακο διατίθεται σε μορφή αποκλειστικά για νεφελοποίηση)

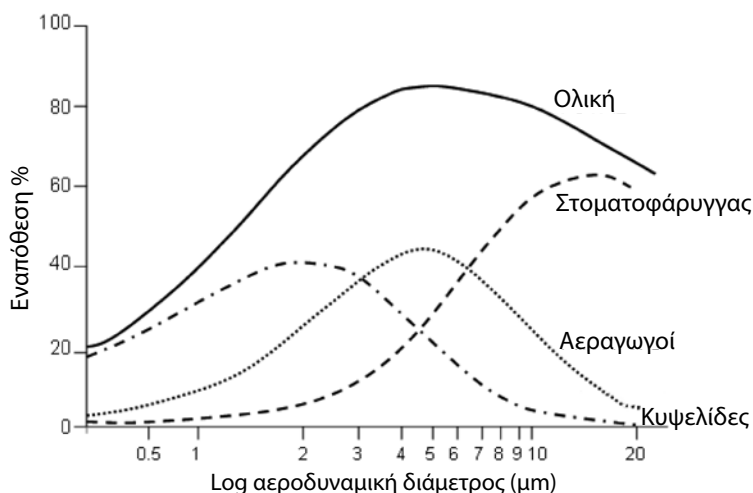
1. Συναρμολογήστε τα επιμέρους τμήματα του νεφελοποιητή.
2. Τοποθετήστε το διάλυμα του φαρμάκου στο δοχείο του νεφελοποιητή.
3. Η ποσότητα δεν θα πρέπει υπερβαίνει τη συνιστώμενη ποσότητα από τον κατασκευαστή.
4. Συνδέστε το νεφελοποιητή με την παροχή οξυγόνου (ροή 6-8 L/min) ή με τον (ηλεκτρικό) συμπιεστή.
5. Τοποθετήστε το επιστόμιο στο στόμα και κλείστε τα χείλη γύρω από αυτό, ή χρησιμοποιήστε μάσκα προσώπου περικλείοντας σε αυτή την μύτη και το πρόσωπο του παιδιού.
6. Κρατήστε το νεφελοποιητή κατά την διάρκεια της συνεδρίας σε κατακόρυφη θέση.
7. Ζητήστε από το παιδί να εκτελεί ήρεμες αναπνοές (σε επίπεδο αναπνεόμενου όγκου) και, εφόσον συνεργάζεται, να παίρνει περιοδικά βαθιές εισπνοές έως ότου δεν παράγεται άλλο αερόλυμα.
8. Διακόψτε τη λειτουργία εάν χρειασθεί να διακοπεί η χορήγηση ώστε να μην υπάρξει απώλεια φαρμάκου.
9. Αφαιρέστε το επιστόμιο από το στόμα μετά το τέλος της συνεδρίας.
10. Αποσυναρμολογήστε και καθαρίστε το νεφελοποιητή σύμφωνα με τις οδηγίες.
11. Οι οδηγίες θα πρέπει να προσαρμόζονται όταν χρησιμοποιούνται νεφελοποιητές νέας τεχνολογίας με προσαρμοζόμενη απελευθέρωση αεροζόλης σε συγκεκριμένη φάση του αναπνευστικού κύκλου.

Νεφελοποιητές δονούμενου δικτυωτού πλέγματος (για φάρμακα που έχει εγκριθεί η χορήγηση τους με αυτό τον τύπο νεφελοποιητών)

1. Συναρμολογήστε τη συσκευή σύμφωνα με τις οδηγίες.
2. Ελέγξτε τη λειτουργία της συσκευής σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή πριν από την πρώτη χρήση και μετά από κάθε καθαρισμό της.
3. Τοποθετήστε το φάρμακο στον αποθηκευτικό χώρο της συσκευής χωρίς να ξεπερνάτε την ποσότητα που συστήνεται από τον κατασκευαστή.
4. Συνδέστε το νεφελοποιητή με την πηγή ενέργειας.
5. Κρατήστε τη συσκευή κατά τη διάρκεια της συνεδρίας σύμφωνα με τις οδηγίες.
6. Τοποθετήστε το επιστόμιο στο στόμα με κλειστά τα χείλη γύρω από αυτό (ή τη μάσκα προσώπου).
7. Ζητήστε από το παιδί να εκτελεί ήρεμες αναπνοές (σε επίπεδο αναπνεόμενου όγκου) και εφόσον συνεργάζεται, να παίρνει περιοδικά βαθιές εισπνοές έως ότου δεν παράγεται άλλο αερόλυμα.
8. Στο τέλος της συνεδρίας αφαιρέστε το επιστόμιο από το στόμα.
9. Αποσυναρμολογήστε και καθαρίστε το νεφελοποιητή σύμφωνα με τις οδηγίες.

υψηλότερες εισπνευστικές ροές (κλάμα ή αναπνευστική δυσχέρεια) με αποτέλεσμα την παγίδευση μεγαλύτερου ποσοστού αερολύματος στον ανώτερο αεραγωγό. Ωστόσο, αν και η ρινική αναπνοή περιορίζει το ποσοστό του φαρμάκου που φθάνει στο βρεφικό πνεύμονα, όταν γίνει αναγωγή της συνολικής εισπνεόμενης δόσης ως προς το βάρος σώματος, η εναπόθεσή του στον πνεύμονα των βρεφών, με ιδανικές συνθήκες χορήγησης, φαίνεται ότι είναι παρόμοια, αν όχι υψηλότερη, από εκείνη των μεγαλύτερων παιδιών.^{3,26,27}

Τα βρέφη και τα νήπια έχουν επίσης μικρότερο αριθμό κυψελίδων και λιγότερες γενεές αεραγωγών με μικρότερη διάμετρο συγκριτικά με τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενηλίκους. Η διάμετρος γίνεται ακόμα μικρότερη όταν εκδηλώνεται (ή λανθάνει) νόσημα των αεραγωγών λόγω τυχόν οιδήματος και σύσπασης των λείων μυικών ινών του τοιχώματός τους, καθώς και της αύξησης των εκκρίσεων ενδοαυλικά.^{16,28-30} Επιπλέον, μείωση της εναπόθεσης του

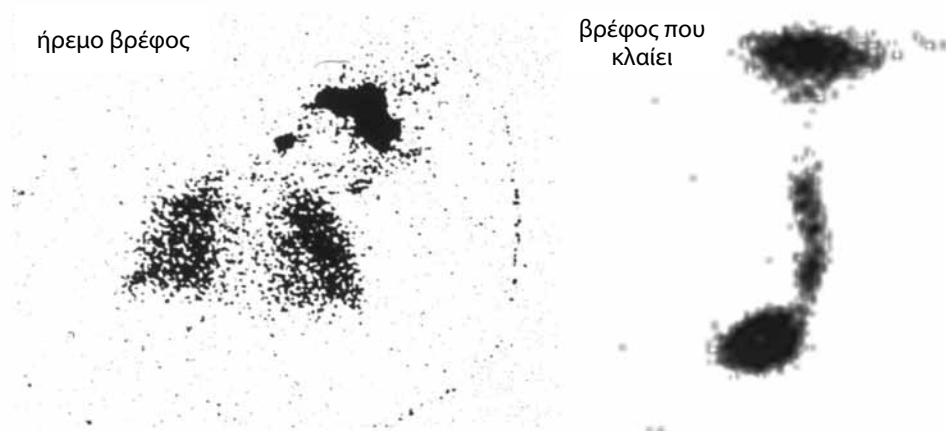


Εικόνα 2. Επίδραση του μεγέθους των σωματιδίων του αερολύματος στην κατανομή και εναπόθεσή τους στο αναπνευστικό (με άδεια από βιβλιογρ. αναφορά 13, τροποποιημένο)

φαρμάκου στην περιφέρεια του πνεύμονα επιφέρουν οι λειτουργικές ιδιαιτερότητες της ηλικιακής ομάδας, όπως είναι η μικρότερη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου, η αυξημένη συχνότητα των αναπνοών και ο μικρότερος αναπνεόμενος όγκος. Τέλος, περαιτέρω ελάττωση της εναπόθεσης προκύπτει λόγω της αδυναμίας των μικρών παιδιών να συνεργαστούν ώστε να κρατήσουν την αναπνοή τους μετά την εισπνοή του αερολύματος.^{3,13,16}

Σημαντικό ποσοστό βρεφών και νηπίων (38-50%) κλαίει κατά την χρήση των συσκευών εισπνεόμενων φαρμάκων.¹⁶ Το κλάμα επηρεάζει αρνητικά τη μεταφορά του φαρμάκου γιατί είναι κατεξοχήν εκπνευστική διαδικασία, που ακολουθείται από εισπνοή με σημαντικά αυξημένη (στροβιλώδη) ροή του αέρα. Η κινητικότητα και η αντίσταση του βρέφους ή του νηπίου στην διαδικασία της εισπνοής δυσχεραίνουν την καλή εφαρμογή της μάσκας στο πρόσωπο του παιδιού. Το κλάμα οδηγεί σε 3-6 φορές χαμηλότερο ποσοστό εναπόθεσης των σωματιδίων του αερολύματος στον πνεύμονα, ενώ αυξάνεται η εναπόθεση στον στοματοφάρυγγα και τελικά στο γαστρεντερικό σωλήνα με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του θεραπευτικού δείκτη (Εικόνα 3).³¹⁻³⁴ Προκειμένου να μειωθούν οι αρνητικές συνέπειες από την αντίσταση του βρέφους στην εφαρμογή της μάσκας, έχει δοκιμασθεί η χορήγηση εισπνοών κατά την διάρκεια του ύπνου. Αν και η εναπόθεση στους πνεύμονες είναι καλύτερη συγκριτικά με το ανήσυχο βρέφος, η επιτυχία της χορήγησης προϋποθέτει την καλή εφαρμογή της μάσκας στο πρόσωπο χωρίς να αφυπνισθεί το βρέφος. Δυστυχώς, το ποσοστό των βρεφών που θα ξυπνήσουν και στη συνέχεια θα παραμείνουν ανήσυχα φθάνει το 70%. Επομένως, η σύσταση για χορήγηση των εισπνοών κατά τον ύπνο δε μπορεί να γενικευθεί.^{3,33}

Αν και δεν υπάρχει βιβλιογραφική τεκμηρίωση, έχει δοκιμασθεί περιστασιακά η χορήγηση εισπνοών σε βρέφη και νήπια κρατώντας τη μάσκα του αεροθαλάμου ή του νεφελοποιητή σε άλλοτε άλλη απόσταση από το πρόσωπο (τεχνική blow by). Η εναπόθεση φαίνεται ότι μειώνεται εντυπωσιακά. Όταν η μάσκα βρίσκεται σε απόσταση ενός εκατοστού από το πρόσωπο, το ποσοστό του φαρμάκου που μεταφέρεται στο κατώτερο αναπνευστικό



Εικόνα 3. Επίδραση στην κατανομή του σημασμένου με ραδιενεργό υλικό αερολύματος από τη συμπεριφορά του βρέφους. Σημειώνεται ότι όταν το βρέφος είναι ανήσυχο σημαντική ποσότητα αερολύματος κατανέμεται στη στοματική κοιλότητα, οισοφάγο και στόμαχο. Όταν συσπράζεται, το αερόλυμα εναποτίθεται κυρίως στους πνεύμονες.

μειώνεται κατά 50%, ενώ όταν η απόσταση αυξηθεί στα 2 εκατοστά μειώνεται κατά 75% (Εικόνα 4).^{35,36} Επομένως, η τεχνική αυτή δε συνιστάται.

4. ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

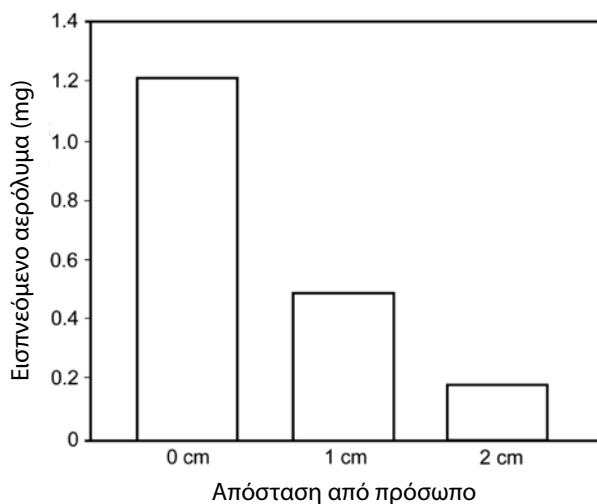
4.1. Δοσιμετρική συσκευή πολλαπλών σταθερών δόσεων αεροζόλης υπό πίεση

Οι συσκευές pMDI αποτελούν τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες συσκευές χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων. Είναι πολλαπλών χρήσεων, εύκολες στη μεταφορά τους και απελευθερώνουν σταθερή δόση αερολύματος.^{3,9}

Οι δοσιμετρικές συσκευές αεροζόλης, ανεξάρτητα από τον κατασκευαστή, έχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά: 1) βαλβίδα που απελευθερώνει καθορισμένη και σταθερή δόση φαρμάκου από το μεταλλικό δοχείο αποθήκευσης, 2) πλαστικό κύλινδρο που ενεργοποιεί το διάλυμα και το κατευθύνει προς τον ασθενή και 3) μείγμα που περιλαμβάνει την φαρμακευτική ουσία, το προωθητικό αέριο υπό πίεση σε υγρή μορφή και σε μερικές περιπτώσεις έκδοχα όπως η αιθανόλη.³⁷⁻³⁹

Οι β_2 -αγωνιστές βραχείας και μακράς δράσης, τα κορτικοστεροειδή, οι συνδυασμοί εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και β_2 -αγωνιστών μακράς δράσης, τα αντιχολινεργικά και οι χρωμόνες διατίθενται μέσω συσκευών pMDI (Πίνακας 1).¹³

Ο σχεδιασμός της συσκευής δεν έχει αλλάξει ουσιαστικά στα τελευταία 50 περίπου χρόνια. Την τελευταία δεκαετία ωστόσο, για λόγους προστασίας του περιβάλλοντος, επήλθε σημαντική μεταβολή στη σύνθεση του προωθητικού μέσου. Τα χλωροφθοριοαλκάνια (CFA) αντικαταστάθηκαν από υδροφθοριοαλκάνια (HFA). Εκτός από την προστασία του περιβάλλοντος, στα πλεονεκτήματα της χρήσης των νέων προωθητικών μέσων περιλαμβάνονται



Εικόνα 4. Επίδραση της απόστασης του χορηγούμενου εκνεφώματος σε βρέφος που έχει το στόμα ανοικτό. Ακόμα και αν οι συνθήκες είναι ιδανικές, το ποσοστό του αερολύματος που φθάνει στο φίλτρο μπροστά από το στόμα είναι μόνο 15% της αρχικής δόσης όταν η μάσκα απέχει 2 εκατοστά.³⁶

η μείωση της εναπόθεσης του φαρμάκου στο στοματοφάρυγγα (μικρότερη ταχύτητα εκτοξευόμενων σωματιδίων, μικρότερο μέγεθος σωματιδίων στις συσκευές) και η σταθερότερη ικανότητα αναπαραγωγής της δόσης του αερολύματος που απελευθερώνεται με κάθε ψεκασμό. Οι δόσεις για τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά καθώς και τα περισσότερα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είναι ισοδύναμες στις δύο γενεές των προωθητικών. Στην περίπτωση της μπεκλομεθαζόνης κυκλοφορεί μία HFA συσκευή (Qvar®), η οποία απελευθερώνει αερόλυμα με εξαιρετικά μικρά σωματίδια (MMAD 1,1 μm) με αποτέλεσμα το ποσοστό εναπόθεσης στους πνεύμονες να είναι διπλάσιο συγκριτικά με την μπεκλομεθαζόνη από CFA pMDI και να έχει μικρότερη εναπόθεση στο στοματοφάρυγγα. Επομένως, με τη συσκευή αυτή ενδείκνυται η χορήγηση της μισής δόσης από ότι με την CFA μπεκλομεθαζόνη. Η περίπτωση της σικλεσονίδης (Alvesco®, pMDI) αποτελεί ένα ακόμη παράδειγμα συσκευής HFA που απελευθερώνει αερόλυμα με εξαιρετικά λεπτά σωματίδια.^{13,40-42}

Για τη μπεκλομεθαζόνη είναι απαραίτητη η χρήση αεροθαλάμου ακόμα και όταν χρησιμοποιούνται συσκευές που αποδίδουν εξαιρετικά μικρά σωματίδια και επομένως μειώνουν την εναπόθεση του φαρμάκου στο στοματοφάρυγγα. Η οδηγία ισχύει και για τα μεγαλύτερα παιδιά που συνήθως μπορούν να συνεργαστούν για να επιτύχουν ικανοποιητική μεταφορά του αερολύματος. Αυτή η ιδιαιτερότητα της μπεκλομεθαζόνης οφείλεται στο αυξημένο ποσοστό του φαρμάκου που οδηγείται από το στοματοφάρυγγα μέσω του πεπτικού σωλήνα στη συστηματική κυκλοφορία χωρίς να υποστεί πρώτα μεταβολισμό στο ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες (συστηματική δράση 50% για την μπεκλομεθαζόνη, 1% για τη φλουτικαζόνη).^{9,13,16}

Η αποτελεσματική μεταφορά του αερολύματος μέσω συσκευής pMDI προϋποθέτει τον συγχρονισμό ανάμεσα στην ενεργοποίηση της συσκευής (ψεκασμός) και την έναρξη ήρμεης

αργής βαθιάς εισπνοής διάρκειας 2-3 δευτερολέπτων (στα παιδιά), που ακολουθείται από κράτημα της αναπνοής για λίγα δευτερόλεπτα. Ως εκ τούτου, με τη χρήση συσκευής pMDI χωρίς αεροθάλαμο υπάρχει υψηλή πιθανότητα λανθασμένου χειρισμού. Λανθασμένη χρήση συσκευών pMDI έχει διαπιστωθεί σε ποσοστό μέχρι 76% των χρηστών ανεξαρτήτως ηλικίας με συνέπεια το μικρό θεραπευτικό όφελος και την υψηλή εναπόθεση φαρμάκου στο στοματοφάρυγγα και τελικά, την αυξημένη απορρόφηση από τη συστηματική κυκλοφορία και τον αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδίως στην περίπτωση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.^{11,38,39}

Επίσης, η μη αναγραφή στη συσκευή του ακριβούς αριθμού των δόσεων του φαρμάκου που απομένουν μπορεί να οδηγήσει στη συνέχιση της χρήσης της παρότι δεν περιέχει πλέον φάρμακο, με κίνδυνο απώλειας του ελέγχου του άσθματος (μακροχρόνια ρυθμιστική αγωγή π.χ. με κορτικοστεροειδή) ή επιδείνωσης επί παροξυσμού (χορήγηση βρογχοδιασταλτικών). Εξαιρέση αποτελούν οι συσκευές με δοσομετρητή (π.χ. συνδυασμός σαλμετερόλης/φλου-τικαζόνης σε μορφή pMDI, Seretide®).^{38,39}

Σημαντική λεπτομέρεια για την αποτελεσματική μεταφορά του αερολύματος είναι η ενεργοποίηση της συσκευής πριν την πρώτη χρήση (2-4 ψεκασμοί στον αέρα), όπως και πριν την επαναχρησιμοποίησή της μετά από διάστημα ημερών. Οι οδηγίες καθαρισμού της συσκευής περιγράφονται από τον κατασκευαστή. Οι συσκευές pMDI που περιέχουν βρογχοδιασταλτικά φάρμακα φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου πριν και μετά την πρώτη χρήση. Ειδικότερα, η φορμοτερόλη θα πρέπει να διατηρείται σε θερμοκρασία 0-4°C πριν την πρώτη εφαρμογή (Foradil®).¹³

4.2. Δοσιμετρική συσκευή πολλαπλών σταθερών δόσεων αεροζόλης υπό πίεση ενεργοποιούμενη με την εισπνοή

Η διαφορά στο σχεδιασμό της BA-pMDI έγκειται στην ενεργοποίησή της μέσω της αρχικής φάσης της εισπνοής με αποτέλεσμα να μπορεί να χρησιμοποιηθεί και από ικανοποιητικό αριθμό παιδιών σχολικής ηλικίας.^{3,39} Η απαιτούμενη εισπνευστική ροή για την ενεργοποίηση της συσκευής είναι 20-30 L/min. Τα λάθη που προκύπτουν από την έλλειψη συγχρονισμού ψεκασμού και έναρξης εισπνοής είναι ασφαλώς πολύ λιγότερα στη συσκευή BA-pMDI. Ωστόσο, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών, και μάλιστα παιδιών, δεν υπακούει στην οδηγία της ήρεμης αργής εισπνοής –στιγμιαία διακοπή της εισπνοής και επομένως των δυναμικών γραμμών της ροής με το «κλικ» που ενεργοποιεί τη συσκευή– με υπαρκτό και πάλι τον κίνδυνο αυξημένης εναπόθεσης στο στοματοφάρυγγα.⁴³⁻⁴⁵ Οι ουσίες που κυκλοφορούν με τη μορφή BA-pMDI είναι η σαλβουταμόλη και η μπεκλομεθαζόνη (Πίνακας 1).¹³

4.3. Αεροθάλαμοι με βαλβίδα και μάσκα προσώπου ή επιστόμιο

Οι αεροθάλαμοι (spacers, holding chambers) αποτελούν επικουρικές συσκευές του pMDI που χρησιμοποιούνται για να ξεπεραστούν τα προβλήματα του συγχρονισμού ψεκασμού και εισπνοής, να μειωθεί η εναπόθεση φαρμάκου στο στοματοφάρυγγα και να αυξηθεί το ποσοστό του αερολύματος που φτάνει στο κατώτερο αναπνευστικό.^{3,38} Στα παιδιά αυτά με την αναπνευστική δυσχέρεια η αναγκαιότητα της χρήσης αεροθαλάμου είναι ακόμα μεγαλύτερη.

Ο αεροθάλαμος εξασφαλίζει:

- 1) Την αναγκαία απόσταση (spacer) μεταξύ της συσκευής και του στόματος του ασθενούς, ώστε να ελαττώνεται η ταχύτητα των σωματιδίων που απελευθερώνονται με τον ψεκασμό, και τα μεγαλύτερα από αυτά απομακρύνονται από το εισπνεόμενο εκνέφωμα καθώς, λόγω του βάρους τους, δε φθάνουν ως τον ασθενή καταλήγοντας στα τοιχώματα του αεροθαλάμου. Διαφορετικά θα κατέληγαν στο βλεννογόνο του στόματος και του φάρυγγα.
- 2) Τον κλειστό χώρο (holding chamber), ο οποίος συγκρατεί το εκνέφωμα του φαρμάκου που πρόκειται να εισπνευσθεί χωρίς απώλειες.⁴⁶⁻⁴⁸

Οι αεροθάλαμοι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται με BA-pMDI αφού συνήθως δεν επαρκεί η αρνητική πίεση της εισπνοής για την ενεργοποίησή τους, παρά μόνον εφόσον χρησιμοποιηθεί ο εναλλακτικός μη αυτόματος τρόπος ενεργοποίησης, που συνήθως διαθέτουν (π.χ. Autohaler®).¹³ Οι χρησιμοποιούμενοι αεροθάλαμοι φέρουν βαλβίδα μιας διαδρομής ώστε να επιτρέπουν στον ασθενή να εισπνέει το νέφος των σωματιδίων του αερολύματος, ακόμα και με περισσότερους του ενός αναπνευστικούς κύκλους.

Η μειωμένη εναπόθεση στο στοματοφάρυγγα έχει ιδιαίτερη σημασία όταν χορηγούνται κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, η χρήση αεροθαλάμου δεν θα πρέπει να μεταβάλλει την αυστηρή οδηγία για ξέπλυμα του στόματος μετά τη χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.⁹

Μειονέκτημα των αεροθαλάμων αποτελεί το μέγεθος και η δυσκολία μεταφοράς τους, με αποτέλεσμα τα μεγαλύτερα παιδιά να μη συμμορφώνονται εύκολα. Τα πλεονεκτήματά τους δικαιολογούν απολύτως το κόστος τους.

Υπάρχουν περιπτώσεις που για ορισμένα εισπνεόμενα φάρμακα προτείνονται από τη φαρμακευτική εταιρεία παραγωγής τους συγκεκριμένοι αεροθάλαμοι.

Οι τύποι των αεροθαλάμων διακρίνονται σύμφωνα με (Πίνακας 3):

- Τη δυνατότητα να διαθέτουν ενσωματωμένη βαλβίδα που εμποδίζει την ανάστροφη ροή,
- Τα αντιστατικά χαρακτηριστικά (αποτρέπουν το στατικό ηλεκτρισμό) του υλικού,
- Το μέγεθός τους σε μικρού (130-300 ml) και μεγάλου όγκου (600-800 ml).

Η ανάπτυξη στατικού ηλεκτρισμού στον αεροθάλαμο επηρεάζει δυσμενώς τη μεταφορά του αερολύματος. Υπάρχει τάση για χρήση αντιστατικών αεροθαλάμων, όπως είναι το Aerochamber Plus Flow - Vu® (πλαστικό, διαφανές) και το Vortex® (μεταλλικό, αδιαφανές). Η χρήση αντιστατικών υλικών επιτρέπει στα σωματίδια του αερολύματος να αιωρούνται για 2-5 δευτερόλεπτα χωρίς να χαθεί σημαντική ποσότητα φαρμάκου λόγω εναπόθεσης στα τοιχώματα του αεροθαλάμου. Ωστόσο, σε κλινικό επίπεδο δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των αεροθαλάμων μεταφοράς αερολυμάτων

Αεροθάλαμοι	Τύπος	Βαλβίδα	Αντιστατικός
Able spacer®	Μικρού όγκου	Ναι	Ναι
Aerochamber Plus Flow Vu®	Μικρού όγκου	Ναι	Ναι
Funhaler®	Μικρού όγκου	Ναι	Όχι
Opti Chamber®	Μικρού όγκου	Ναι	Όχι
Vortex®	Μικρού όγκου	Ναι	Ναι
Babyhaler®	Μεγάλου όγκου	Ναι	Όχι
Volumatic®	Μεγάλου όγκου	Ναι	Όχι

διαφορές στην αποτελεσματικότητα της χορηγούμενης σαλβουταμόλης σε παιδιά με άσθμα με τη χρήση απλού πλαστικού και αντιστατικού αεροθαλάμου.⁴⁶⁻⁴⁸

Ο περιοδικός καθαρισμός του θαλάμου ανά εβδομάδα (ή ανάλογα με τις οδηγίες του κατασκευαστή) με αραιό υδατικό διάλυμα απορρυπαντικού πιάτων και ξέπλυμα με νερό (ή κατ' άλλους χωρίς ξέπλυμα),⁴⁹ προσφέρει εκτός της υγιεινής, μία επίστρωση από τα μόρια του καθαριστικού στα τοιχώματα του θαλάμου που μειώνει την ανάπτυξη στατικού ηλεκτρισμού. Δύο παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε επιπλέον απώλεια αερολύματος στον αεροθάλαμο εξαιτίας εναπόθεσης των σωματιδίων στα τοιχώματα: οι περισσότεροι του ενός γρήγοροι διαδοχικοί ψεκασμοί (ανάπτυξη στροβιλώδους ροής) και η καθυστέρηση έναρξης της εισπνοής μετά τον ψεκασμό, ιδίως σε αεροθαλάμους από μη αντιστατικό υλικό.⁴⁸⁻⁵⁰

Οι αεροθάλαμοι χρησιμοποιούνται με μάσκα προσώπου ή επιστόμιο ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και το βαθμό συνεργασίας.¹³ Τα χαρακτηριστικά της μάσκας προσώπου που φέρει ο χρησιμοποιούμενος αεροθάλαμος είναι εξίσου σημαντικά για την επιτυχή μεταφορά του αερολύματος στους πνεύμονες. Επειδή η καλή εφαρμογή της αποτελεί προαπαιτούμενο για την μείωση των απωλειών, δίνεται ξεχωριστή σημασία στο υλικό κατασκευής (διαφανές, με ικανή ελαστικότητα), το σχήμα της και το περίγραμμά της που έρχεται σε επαφή με το πρόσωπο του παιδιού.^{46,50}

Ο νεκρός όγκος της μάσκας προσώπου και του συστήματος της βαλβίδας του αεροθαλάμου είναι εξαιρετικής σημασίας. Το αερόλυμα που βρίσκεται στη μάσκα και στο σύστημα της βαλβίδας μπορεί μεν να οδηγηθεί στον πνεύμονα με την εισπνοή αλλά απομακρύνεται στην ατμόσφαιρα με την εκπνοή. Επομένως, ο συνολικός νεκρός όγκος (μάσκα και σύστημα βαλβίδας) πρέπει να είναι όσο το δυνατόν περιορισμένος. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στα βρέφη και τα μικρά παιδιά που ο αναπνεόμενος όγκος είναι μικρότερος και η αναπνευστική συχνότητα μεγαλύτερη. Η ελαστικότητα της μάσκας επιδρά θετικά στη μείωση του νεκρού όγκου μέσω της πίεσης που ασκούν οι γονείς κατά την εφαρμογή στην προσπάθεια να διατηρήσουν την καλή εφαρμογή με το πρόσωπο του παιδιού. Παράδειγμα αποτελεί το Babyhaler® με συνολικό νεκρό χώρο (μάσκας και συστήματος βαλβίδας) 117 ml. Η επιλογή του σε βρέφος μικρότερο του έτους με αναπνεόμενο όγκο 40-50 ml (5-7 ml/kg βάρους σώματος) σημαίνει ότι τελικά, το ποσοστό αερολύματος που θα φτάσει στις ρινικές κοιλότητες ή το στόμα είναι πολύ μικρό συγκριτικά με τη χορηγούμενη δόση.⁵⁰⁻⁵⁴

Το βάρος της μάσκας και του αεροθαλάμου καθώς και το συνολικό μήκος της συσκευής επηρεάζουν τις συνθήκες εφαρμογής και πιθανόν την αποτελεσματικότητα. Οι διαφορές μεγεθών μπορεί να είναι μεγάλες ακόμα και στην ίδια κατηγορία όγκου του αεροθαλάμου (Πίνακας 3), όπως δείχνει η σύγκριση του Aerochamber® (μήκος 15 cm, βάρος μαζί με τη μάσκα 71,7 g) και του Babyhaler® (μήκος 30 cm, βάρος 190,7 g).^{51,52}

Εφόσον η αντιληπτική ικανότητα του παιδιού το επιτρέπει, η υιοθέτηση της τεχνικής κατά την οποία το παιδί παίρνει μία ή δύο βαθιές εισπνοές αργά με κράτημα της αναπνοής στο τέλος κάθε αναπνευστικού κύκλου, βελτιώνει σημαντικά την εναπόθεση του φαρμάκου στο κατώτερο αναπνευστικό. Η επιλογή της αναμονής για 5-10 δευτερόλεπτα (μέτρηση από το 1-10) αντί της παρακολούθησης των αναπνευστικών κινήσεων του παιδιού δεν εξασφαλίζει πάντα την ικανοποιητική μεταφορά του αερολύματος, ειδικά στα μεγαλύτερα νήπια και παιδιά.⁵⁵

4.4. Συσκευές ξηράς σκόνης

Οι συσκευές ξηράς σκόνης έχουν μικρό όγκο και βάρος, είναι φορητές και ενεργοποιούνται μέσω της εισπνοής του ασθενούς. Χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση β_2 -αγωνιστών, αντιχολινεργικών και κορτικοστεροειδών αλλά και πρωτεϊνών, πεπτιδίων και εμβολίων (Πίνακας 1).^{9,13} Διακρίνονται σε συσκευές μιας δόσης με κάψουλες (συσκευή Aerolizer® ή Handihaler®) και σε συσκευές πολλαπλών δόσεων. Οι συσκευές πολλαπλών δόσεων διακρίνονται περαιτέρω σε: α) DPI στην οποία το σύνολο του φαρμάκου της συσκευής βρίσκεται συγκεντρωμένο σε αποθηκευτικό χώρο από όπου αποσπάται κάθε φορά με ειδική τεχνική μια δόση την οποία στη συνέχεια εισπνέει ο ασθενής (συσκευή Turbuhaler®), και β) DPI στην οποία το φάρμακο είναι διαιρεμένο ήδη από την παρασκευή του σε δόσεις σε προστατευμένες θήκες (συσκευή Diskus®).

Αναλόγως της συσκευής, το ποσοστό εναπόθεσης στο κατώτερο αναπνευστικό κυμαίνεται από 10- 37% με την προϋπόθεση της ιδανικής τεχνικής λήψης του φαρμάκου. Συνήθως υπάρχει μετρητής των εναπομεινσών δόσεων. Οι συσκευές DPI συγκεντρώνουν υψηλότερα ποσοστά προτίμησης μεταξύ των μεγαλύτερων παιδιών και των εφήβων συγκριτικά με τις συσκευές pMDI και τους νεφελοποιητές.^{3,9,13,21}

Η ανάγκη προετοιμασίας της δόσης από τον ίδιο τον ασθενή αυξάνει τον κίνδυνο λαθών, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά το ποσό του φαρμάκου που θα φθάσει στον ασθενή, ενώ περιορίζει το ηλικιακό φάσμα συνταγογράφησης. Τα συνθήστερα σφάλματα κατά την χρήση των συσκευών DPI είναι:

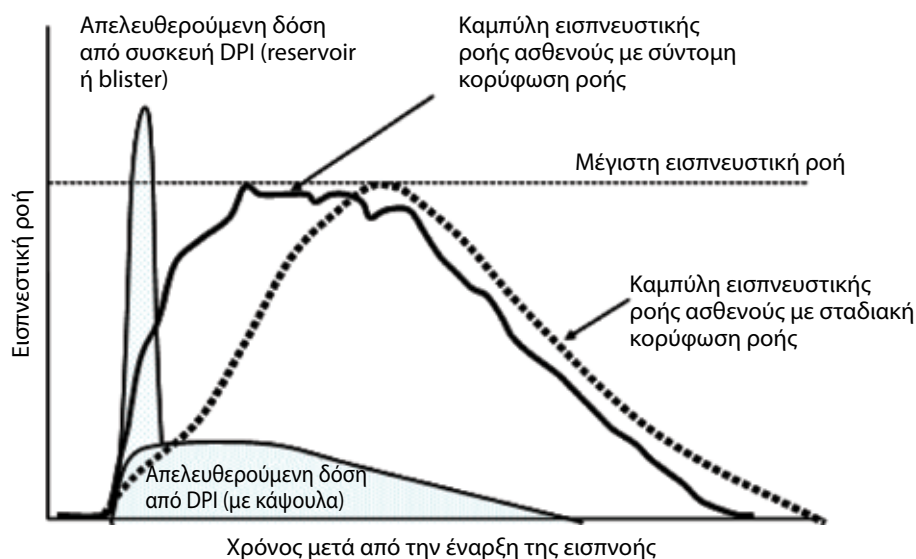
1. Η αποτυχία εκπνοής ως το επίπεδο της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας πριν την εισπνοή.
2. Η εκπνοή μέσα στη συσκευή που απομακρύνει την δόση και αυξάνει την υγρασία του φαρμάκου που βρίσκεται εκτεθειμένο υπό μορφή σκόνης στην εκπνοή.
3. Η αδυναμία εκτέλεσης της γρήγορης, βίαιης, βαθιάς εισπνοής, η οποία απαιτείται για την ικανοποιητική μεταφορά του φαρμάκου.

Μειονέκτημα των DPI αποτελεί επίσης η ευαισθησία τους σε συνθήκες υγρασίας (αφορά σε εκείνα στα οποία το σύνολο του φαρμάκου είναι συγκεντρωμένο σε αποθηκευτικό χώρο, reservoir) και σε συνθήκες πολύ υψηλής ή χαμηλής θερμοκρασίας, καθώς και το αυξημένο κόστος αγοράς. Είναι προτιμότερη η φύλαξη τους σε δροσερό και ξηρό περιβάλλον.^{3,55-60}

Στις συσκευές DPI τα σωματίδια του φαρμάκου βρίσκονται ενωμένα μεταξύ τους ή με μία ουσία φορέα που εξασφαλίζει τη σταθερότητα της δόσης που απελευθερώνεται σε κάθε χρήση. Χρειάζεται βίαιη, γρήγορη, εισπνοή από τον ασθενή προκειμένου να παραχθεί η απαιτούμενη στροβιλώδης ενέργεια για τη ρήξη των συνδέσεων μεταξύ των σωματιδίων ή την απόσπαση των σωματιδίων του φαρμάκου από την ουσία-φορέα. Η στροβιλώδης ενέργεια είναι το γινόμενο της εισπνευστικής ροής του ασθενούς πολλαπλασιαζόμενο με την εσωτερική αντίσταση της συσκευής. Με αυτόν τον τρόπο, τα σωματίδια του αερολύματος αποκτούν το επιθυμητό μέγεθος προκειμένου να μεταφερθούν στο κατώτερο αναπνευστικό. Η εσωτερική αντίσταση κάθε συσκευής ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων συσκευών DPI. Η αντίσταση αυτή καθορίζει και την απαιτούμενη από τον ασθενή προσπάθεια κατά την εισπνοή προκειμένου να διαχωρισθούν οι κόκκοι της ξηράς σκόνης σε μικρά σωματίδια (MMAD 0,5-5 μm) και να μεταφερθούν στο κατώτερο αναπνευστικό. Η ταξινόμηση των συσκευών ως υψηλής ή χαμηλής εσωτερικής αντίστασης γίνεται με κριτήριο την απαιτούμενη εισπνευστική ροή ώστε να έχουμε πτώση πίεσης 4 kPa. Οι συσκευές χαμηλής αντίστασης

απαιτούν εισπνευστική ροή $>90 \text{ Lmin}^{-1}$ για να παραχθεί η συγκεκριμένη πτώση πίεσης. Οι απαιτούμενες εισπνευστικές ροές για τις συσκευές DPI μέτριας, μέτριας/υψηλής και υψηλής εσωτερικής αντίστασης είναι $60\text{-}90 \text{ Lmin}^{-1}$, $50\text{-}60 \text{ Lmin}^{-1}$, $<50 \text{ Lmin}^{-1}$ αντίστοιχα. Οι ασθενείς μπορούν να αναπτύξουν ευκολότερα υψηλές εισπνευστικές ροές όταν χρησιμοποιούν συσκευές χαμηλής αντίστασης, όμως οι συσκευές χαμηλής αντίστασης απαιτούν υψηλότερες ροές προκειμένου να επιτευχθεί το ιδανικό μέγεθος σωματιδίων.¹³ Επομένως, η ενέργεια που πρέπει να προσφέρει ο ασθενής για τον αποχωρισμό των σωματιδίων δε διαφέρει ουσιαστικά μεταξύ των χαμηλής και υψηλής αντίστασης συσκευών DPI, καθώς αυτή είναι συνάρτηση τόσο της αντίστασης όσο και της ροής. Αν και η εναπόθεση του φαρμάκου είναι καλύτερη με τη χρήση συσκευής DPI υψηλής αντίστασης, η υψηλή εισπνευστική ροή που απαιτείται για την υπερνίκησή της δυσκολεύει τους μικρούς ασθενείς, ιδιαίτερα όταν βρίσκονται σε ασθματικό παροξυσμό, ενώ οδηγεί σε μεγαλύτερη εξάρτηση της παρεχόμενης δόσης από την εισπνευστική προσπάθεια.

Η δόση του φαρμάκου των περισσότερων συσκευών DPI απελευθερώνεται όταν η ροή κυμαίνεται μεταξύ $30\text{-}60 \text{ L/min}$. Οι ροές αυτές είναι κατορθωτές από τα περισσότερα παιδιά μετά το έκτο έτος ζωής. Εάν αυτές δεν επιτευχθούν, ελλοχεύει ο κίνδυνος αυξημένης εναπόθεσης στο στοματοφάρυγγα.^{3,15} Σε κάθε περίπτωση, δεν είναι γνωστό εάν υπάρχει



Εικόνα 5. Επίδραση του τύπου εισπνοής κατά τη χρήση συσκευής ξηράς σκόνης στο ποσοστό του αερολύματος που κατανέμεται στο κατώτερο αναπνευστικό⁶³

διαφορά στο κλινικό αποτέλεσμα μεταξύ συσκευών DPI υψηλής και χαμηλής αντίστασης.^{9,61-63}

Σημαντικό ρόλο στον αποχωρισμό των σωματιδίων και το ποσοστό του αερολύματος που θα εναποτεθεί στον πνεύμονα παίζει και η υιοθετούμενη τεχνική εισπνοής. Φαίνεται ότι η γρήγορη, βίαιη και βαθιά εισπνοή έχει καλύτερα αποτελέσματα από τη βαθιά εισπνοή,

όπου ο ασθενής αργεί να φτάσει στο μέγιστο της εισπνοής (Εικόνα 5).^{63,64}

Όταν χορηγείται κορτικοστεροειδές με συσκευή DPI πρέπει πάντοτε το στόμα να ξεπλένεται με νερό και το έκπλυμα να πτύεται.

4.5. Νεφελοποιητές

Οι νεφελοποιητές είναι συσκευές που μετατρέπουν το διάλυμα ή εναιώρημα του φαρμάκου (υγρή μορφή) σε μικροσταγονίδια αερόλυματος.

Βασικό πλεονέκτημά τους αποτελεί η δυνατότητα χρήσης χωρίς ηλικιακούς περιορισμούς, ανεξαρτήτως επιπέδου αναπνευστικής λειτουργίας ή συνείδησης του ασθενούς. Υπάρχει δυνατότητα συγχορήγησης φαρμάκων και μεταβολής των δόσεων ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς.

Ωστόσο, είναι συσκευές ογκώδεις που δε μεταφέρονται εύκολα, με απόδοση που παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία, ενώ απαιτείται ικανός χρόνος για την ολοκλήρωση κάθε συνεδρίας καθώς και τη συντήρηση και τον καθαρισμό τους. Επίσης, είναι απαραίτητο να υπάρχει πηγή ενέργειας, δεν είναι σπάνιος ο αποικισμός της συσκευής με μικροοργανισμούς και το κόστος αγοράς και θεραπείας είναι σχετικά υψηλό. Τα μειονεκτήματα αυτά οδηγούν σε χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης των ασθενών.^{3,9}

Οι νεφελοποιητές διακρίνονται στους αεροκίνητους (pneumatic/jet nebulizers), νεφελοποιητές υπερήχων (ultrasonic nebulizers) και νεφελοποιητές δονούμενου δικτυωτού πλέγματος (vibrating mesh nebulizers).

4.5.1. Αεροκίνητοι νεφελοποιητές

Χρησιμοποιούν υψηλή ροή αέρα (από ηλεκτρικό συμπιεστή) ή οξυγόνου (μέσω επιτοίχιου συστήματος ή φιάλης) για να διασπασουν το προς νεφελοποίηση διάλυμα ή εναιώρημα σε νέφος λεπτών σταγονιδίων, τα οποία μέσω ειδικών διαφραγματίων τοποθετημένων στη ροή του αερολύματος διασπώνται περαιτέρω σε σταγονίδια μεγέθους κατάλληλου για εισπνοή. Η απόδοση των διαφόρων τύπων αεροκίνητων νεφελοποιητών εξαρτάται από τα τεχνικά χαρακτηριστικά της κατασκευής τους (διαφραγμάτια, ηλεκτρικός συμπιεστής ή συμπιεσμένος αέρας), τη χρησιμοποιούμενη ροή (συνήθως απαιτούνται 6-8 L/min), τον όγκο του διαλύματος ή εναιωρήματος που είναι για νεφελοποίηση (συνήθως 4-5 ml), τα φαρμακοτεχνικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας, το χρησιμοποιούμενο αέριο (αέρας, οξυγόνο ή Heliox), την επιλογή συνεχούς ή διαλείπουσας νεφελοποίησης, τον τύπο αναπνοής (ήρεμη ή με περιοδικά βαθιές εισπνοές), τη ρινική ή στοματική αναπνοή, τη χρήση επιστόμιου ή μάσκας προσώπου (και τη συνδεσμολογία της με το νεφελοποιητή), και τέλος, την ύπαρξη τεχνητού αεραγωγού. Για τη νεφελοποίηση διαλύματος ή εναιωρήματος 4-5 ml με συνεχή ροή 6-8 L/min απαιτούνται συνήθως 15-20 min.⁶⁵⁻⁶⁸

Η απόδοση των νεφελοποιητών και το εύρος κατανομής του μεγέθους των σωματιδίων του παραγόμενου αερολύματος παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία. Ποσοστό του φαρμάκου που είναι για νεφελοποίηση παραμένει στο νεφελοποιητή μετά το τέλος της νεφελοποίησης. Υπάρχει επίσης κίνδυνος έκθεσης των ατόμων που βρίσκονται σε μικρή απόσταση από το εκνέφωμα, όπως και σε λοιμώδεις παράγοντες που μπορεί να συμπαράσχει. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί συστήματα αεροκίνητων νεφελοποιητών όπου, αντί της συνεχούς λειτουργίας, η νεφελοποίηση γίνεται μόνο κατά την εισπνοή ή η απόδοση της συσκευής αυξάνεται στην αρχή της εισπνοής. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται η απώλεια του

αερολύματος που παράγεται κατά τη διάρκεια της εκπνοής και επομένως το ποσοστό του φαρμάκου που εναποτίθεται στο πρόσωπο και στην περιοφθαλμική περιοχή.^{69,70}

4.5.2. Νεφελοποιητές υπερήχων

Οι συσκευές που χρησιμοποιούν τεχνολογία υπερήχων μετατρέπουν το αερόλυμα σε μικροσταγονίδια μέσω της δόνησης πιεζοηλεκτρικού κρυστάλλου. Παρουσιάζουν συχνά προβλήματα χρήσης και δεν ενδείκνυνται για τη νεφελοποίηση εναιωρημάτων, όπως τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (νεφελοποιείται μόνο το έκδοχο) και τα πρωτεϊνικά μόρια (π.χ. ανασυνδυασμένη ανθρώπιος DNAse η οποία αδρανοποιείται από τη θερμότητα που αναπτύσσεται από τη δόνηση του πιεζοηλεκτρικού κρυστάλλου).^{9,71-73}

4.5.3. Νεφελοποιητές δονούμενου δικτυωτού πλέγματος

Οι συσκευές αυτού του τύπου διαθέτουν δονούμενο διάτρητο πλέγμα μέσω του οποίου διοχετεύεται το αερόλυμα και μετατρέπεται σε μικροσταγονίδια. Διακρίνονται σε ενεργητικού και παθητικού τύπου ανάλογα με την προέλευση της ενέργειας που δονεί το πλέγμα. Έχουν σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των συμβατικών νεφελοποιητών. Τα μικροσταγονίδια του παραγόμενου εκνεφώματος έχουν μικρότερη MMAD και μικρότερο εύρος κατανομής μεγέθους με αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά εναπόθεσης στους πνεύμονες. Επίσης, ο απαιτούμενος χρόνος για τη συνεδρία είναι μικρότερος, το ποσό του φαρμάκου που παραμένει στον νεφελοποιητή είναι μικρότερο (όχι σε όλους) και νεφελοποιούν αποτελεσματικά τα διαλύματα, τα εναιωρήματα, τα λιποσωμικά μόρια αλλά και πρωτεΐνες, όπως η ανασυνδυασμένη ανθρώπιος DNAse (dornase-α) και η α1-αντιπρωτεάση.⁷⁴⁻⁷⁸

Μειονέκτημα αποτελεί το υψηλότερο κόστος σε σύγκριση με τους συμβατικούς νεφελοποιητές και η αυξημένη φροντίδα για τον καθαρισμό και τη συντήρηση του πλέγματος (ειδικά όταν έχει μεσολαβήσει νεφελοποίηση εναιωρήματος).¹³

Η ποικιλία στην απόδοση των συστημάτων νεφελοποίησης έχει μικρότερη σημασία σε ότι αφορά τη χορήγηση β₂-αγωνιστών. Ωστόσο, όταν πρόκειται να νεφελοποιηθούν ουσίες των οποίων τα θεραπευτικά όρια είναι στενά, οι διαφορές της αποτελεσματικότητας αποκτούν μείζονα κλινική σημασία. Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι τα νεότερα σκευάσματα που χορηγούνται μέσω νεφελοποίησης συνοδεύονται από σύσταση για χρήση νεφελοποιητή συγκεκριμένου τύπου.^{9,13}

Οι νεφελοποιητές μπορούν να χρησιμοποιηθούν με επιστόμιο ή μάσκα προσώπου. Η εναπόθεση του αερολύματος είναι μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείται επιστόμιο.⁷⁹ Ωστόσο, η χρήση επιστομίου δεν είναι εφικτή σε βρέφη, μικρά νήπια, και ασθενείς με επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης ή επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία. Το επιστόμιο ή η μάσκα καθώς και η συνδεσμολογία του νεφελοποιητή επηρεάζουν το μέγεθος των σωματιδίων (MMAD) και ως εκ τούτου την εναπόθεση στο πρόσωπο και την κατανομή στους πνεύμονες.⁷⁹ Όταν χρησιμοποιείται μάσκα προσώπου με τον νεφελοποιητή, καλό είναι να αποφεύγεται η στενή εφαρμογή της στο πρόσωπο (σε αντίθεση με τις οδηγίες χρήσης για pMDI με αεροθάλαμο) γιατί αυξάνεται η εναπόθεση του αερολύματος στο πρόσωπο. Επίσης, το είδος της συνδεσμολογίας μάσκας-νεφελοποιητή επιδρά στο ποσοστό του αερολύματος που φτάνει στους πνεύμονες. Έχει βρεθεί ότι η εναπόθεση στους πνεύμονες είναι 14% όταν η μάσκα συνδέεται στο πρόσθιο τμήμα του νεφελοποιητή, ενώ μόλις 3% όταν συνδέεται στο κάτω μέρος του.^{13,79-81}

Η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών (β_2 -αγωνιστών ή αντιχολινεργικών) μέσω νεφελοποιητή μπορεί να πραγματοποιηθεί και με τους τρεις τύπους νεφελοποιητών, λαμβάνοντας όμως υπόψη τους περιορισμούς που προαναφέρθηκαν. Έχει υποστηριχθεί ότι σε περίπτωση σοβαρού ασθματικού παροξυσμού η συνεχής νεφελοποίηση μέσω νεφελοποιητών μεγάλου όγκου έχει καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με τη διαλείπουσα χορήγηση.⁸²⁻⁸⁴ Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χορηγούνται με αεροκίνητους ή νεφελοποιητές δονούμενου δικτυωτού πλέγματος.¹³

Τα χρησιμοποιούμενα εισπνεόμενα αντιβιοτικά σε ασθενείς με πυώδη βρογχίτιδα (π.χ. κυστική ίνωση) είναι η τομπραμυκίνη, η κολιστίνη και η αζτρεονάμη (Πίνακας 2).¹³ Συνιστάται συγκεκριμένος τύπος αεροκίνητου νεφελοποιητή και συνοδού συμπιεστή. Ωστόσο, σε ορισμένες χώρες έχει εγκριθεί η χορήγηση της κολιστίνης και της αζτρεονάμης με αεροκίνητους ή νεφελοποιητές δικτυωτού πλέγματος, με ή χωρίς σύστημα προσαρμοζόμενης απελευθέρωσης αεροζόλης. Η ανασυνδυασμένη ανθρώπιος DNase μπορεί να χορηγηθεί μέσω αεροκίνητων ή νεφελοποιητών δικτυωτού πλέγματος,^{8,13} ενώ στις μελέτες για την αποτελεσματικότητα του υπέρτονου NaCl σε διάφορες αναπνευστικές παθήσεις έχουν χρησιμοποιηθεί αεροκίνητοι νεφελοποιητές (Πίνακας 4).^{8,9,13,85}

5. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ

Η συσκευή χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων που θα επιλεγεί εξαρτάται από τη φαρμακευτική ουσία που θα χορηγηθεί και τη δόση φαρμάκου που απαιτείται. Υπάρχουν

Πίνακας 4. Χορηγούμενα φάρμακα σε ασθενείς με βρογχεκτασίες και αποικισμό από ψευδομονάδα.

Τομπραμυκίνη (TOBI®)	PARI LC PLUS® + DeVilbiss®–PulmoAide®*
Τομπραμυκίνη (Bramitob®)	PARI LC PLUS® + PARI TURBO Boy®
Κολιστίνη (Colistin®, Tadm®)	PARI LC PLUS® ή LC Star® + PARI Master® ή I-neb AAD®: δονούμενου δικτυωτού πλέγματος (αυξημένο κόστος, νεφελοποιεί μόνο κολιστίνη)
Αζτρεονάμη (Cayston®)	e-Flow®: δονούμενου δικτυωτού πλέγματος (συγκριτικά με αεροκίνητους: αυξημένο κόστος, μικρότερος χρόνος συνεδρίας, ευκολία μεταφοράς), (δυνατότητα νεφελοποίησης και των λοιπών φαρμάκων που χορηγούνται στην καθημερινή αγωγή των παιδιών με κυστική ίνωση)
Υπερτονικό διάλυμα NaCl: Hyper-Sal® (7% NaCl) MucoClear® (6% NaCl) Hyaneb® (7%NaCl)	PARI LC Star® + PARI Proneb®
Ανθρώπιος ανασυνδυασμένη DNase, dornase-α: (Pulmozyme®)	Hudson T Up-draft II® + PulmoAide® Marquest Acorn II® + PulmoAide® PARI LC Jet® + PARI Proneb® PARI Baby® + PARI Proneb® Durable Sidestream® + Modilaire ή PortaNeb®

* Συνιστώμενος συνδυασμός νεφελοποιητή και συμπιεστή

κατηγορίες φαρμάκων, όπως οι β_2 -αγωνιστές, τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ή οι συνδυασμοί τους που διατίθενται σε pMDI, BA-pMDI, DPI, και σε διάλυμα προς νεφελοποίηση. Αντίθετα, εισπνεόμενα αντιμικροβιακά, όπως η τομπραμυκίνη και η κολιστίνη, κυκλοφορούν μόνο σε διάλυμα προς νεφελοποίηση (Πίνακας 1).^{9,13}

Εξίσου σημαντικό κριτήριο εκτίμησης της δόσης του φαρμάκου που θα φθάσει στον πνεύμονα είναι το επίπεδο συνεργασίας του παιδιού (ωριμότητα, επίπεδο συνείδησης) και το επίπεδο αναπνευστικής λειτουργίας. Οι συστάσεις που δημοσιεύονται στις κατευθυντήριες οδηγίες για τα ηλικιακά όρια επιλογής της συσκευής εισπνοών βασίζονται στα ευρήματα μελετών. Ωστόσο, οι συνθήκες εκπαίδευσης και ελέγχου του τρόπου χρήσης των συσκευών από παιδιά που συμμετέχουν σε μελέτη διαφέρει σημαντικά από την καθημερινή πρακτική. Η επιλογή μιας συσκευής για συγκεκριμένο ασθενή πρέπει να εξατομικεύεται και η τεχνική να επανελέγχεται σε κάθε επίσκεψη. Εξάλλου, η προσωπική προτίμηση του μεγαλύτερου σε ηλικία παιδιού είναι ιδιαίτερα σημαντική γιατί επηρεάζει τόσο τη σωστή χρήση της συσκευής όσο και την ικανοποιητική συμμόρφωσή του στην αγωγή (Πίνακας 5).^{3,7-9}

Η αγωγή με εισπνεόμενα φάρμακα για την αντιμετώπιση των ήπιων επεισοδίων συριγμού στο σπίτι περιλαμβάνει τους β_2 -αγωνιστές και τα κορτικοστεροειδή που ίσως ήδη χορηγούνται στα πλαίσια της ρυθμιστικής αγωγής. Οι συσκευές μεταξύ των οποίων θα επιλέξει ο γιατρός για το παιδί που δεν έχει επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία περιλαμβάνουν τη δοσιμετρική συσκευή αεροζόλης με/ή χωρίς αεροθάλαμο και τη συσκευή ξηράς σκόνης. Για τους παιδιατρικούς ασθενείς, η χρήση των συσκευών pMDI κατά τη διάρκεια ασθματικού παροξυσμού, ακόμα και για τον ήπιας βαρύτητας, συνιστάται να γίνεται με τη βοήθεια αεροθαλάμου με βαλβίδα και μάσκα ή επιστόμιο.^{5,13} Οι νεφελοποιητές σπάνια έχουν θέση στην κατ'οίκον αντιμετώπιση των επεισοδίων συριγμού. Εξαιρεση αποτελούν τα βρέφη και τα παιδιά που δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν τη συσκευή pMDI με αεροθάλαμο.¹³

Ο νεφελοποιητής συνιστάται για την κατ'οίκον χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων σε ειδικές ομάδες ασθενών, όπως τα παιδιά με κυστική ίνωση, βρογχεκτασίες ή αναπνευστικά προβλήματα σε έδαφος νευρομυϊκού νοσήματος. Η χρήση του νεφελοποιητή δικαιολογείται στις περιπτώσεις αυτές είτε διότι τα απαιτούμενα φάρμακα διατίθενται αποκλειστικά σε μορφή για νεφελοποίηση (αντιμικροβιακά ή βλεννολυτικά σε παιδιά με βρογχεκτασίες) ή

Πίνακας 5. Επιλογή συσκευής για χορήγηση αερολύματος σειρά προτίμησης με κριτήριο την ηλικία του παιδιού (με επίβλεψη από ενήλικο)

Βρέφη και παιδιά προσχολικής ηλικίας, παιδιά με επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης	α) pMDI και αεροθάλαμος με βαλβίδα και μάσκα προσώπου β) νεφελοποιητής με μάσκα προσώπου
Παιδιά σχολικής ηλικίας	α) pMDI και αεροθάλαμος με βαλβίδα και επιστόμιο β) DPI γ) BA-pMDI δ) νεφελοποιητής με επιστόμιο
Έφηβοι	α) DPI β) BA-pMDI γ) pMDI δ) νεφελοποιητής με επιστόμιο

διότι η εισπνευστική ροή που επιτυγχάνει το παιδί είναι πολύ μικρή.^{8,13}

Στις κατευθυντήριες οδηγίες συνιστάται η χρήση επιστόμιου αντί μάσκας προσώπου από την ηλικία των 3 ετών. Υπάρχουν ορισμένα παιδιά που είναι πράγματι ικανά να συνεργαστούν. Ωστόσο, επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λαθών (κυρίως διαφυγής), η σύσταση δεν μπορεί να ισχύει για όλα τα νήπια, παρά μόνο επιλεγμένα.^{3,13}

Στα μεγαλύτερα παιδιά (>5-6 ετών) που χρησιμοποιούν επιστόμιο ίσως είναι αποτελεσματικότερη η υιοθέτηση της μιας, ήρεμης, βαθιάς εισπνοής με κράτημα της αναπνοής σε σύγκριση με την τεχνική των περισσότερων ήρεμων αναπνοών σε επίπεδο αναπνεόμενου όγκου.¹⁹ Για παιδιά σχολικής ηλικίας, η επιλογή συσκευής pMDI με αεροθάλαμο αποτελεί αποτελεσματική και οικονομική λύση, αν και πολλοί μικροί ασθενείς δύσκολα συμμορφώνονται με την χρήση του αεροθαλάμου. Άλλη επιλογή για τα παιδιά που μπορούν να συνεργασθούν με τις οδηγίες είναι η χρήση DPI ή BA-pMDI.^{9,11,13,25}

Τέλος, στους εφήβους, πλην των συσκευών που ενεργοποιούνται με την εισπνοή (DPI ή BA-pMDI), μπορεί να προστεθεί και η επιλογή των pMDI χωρίς αεροθάλαμο. Ωστόσο, ανεξάρτητα από την ηλικία του παιδιού (ισχύει και για τους ενηλίκους), όταν πρόκειται να χορηγηθούν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είναι προτιμότερη η χρήση αεροθαλάμου με pMDI προκειμένου να μειωθεί η ποσότητα του εναποτιθέμενου φαρμάκου στο στοματοφάρυγγα ώστε να μειωθεί η συστηματική απορρόφηση, και η πιθανότητα τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρόλα αυτά, η επιλογή του αεροθαλάμου δε συγκεντρώνει τις προτιμήσεις των εφήβων (Πίνακας 5).¹³

Τα παιδιά με κυστική ίνωση, όπως και τα παιδιά με βρογχεκτασίες, αποτελούν ιδιαίτερες ομάδες όπου απαιτείται καθημερινή χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων. Στην πρόσφατη ομοφωνία για την επιλογή νεφελοποιητή στα παιδιά με κυστική ίνωση για την χορήγηση τομπραμυκίνης, κολιστίνης, υπερτονικού διαλύματος φυσιολογικού ορού και ανθρώπινης ανασυνδυασμένης DNase συνιστάται συνδυασμός αεροκίνητου νεφελοποιητή και νεφελοποιητή δικτυωτού πλέγματος (Πίνακας 4).¹³ Για λόγους συμμόρφωσης και μείωσης του κόστους, και επειδή δεν επηρεάζεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα, συνιστάται για την καθημερινή πράξη η χρήση αεροκίνητων νεφελοποιητών με συμπιεστή ή νεφελοποιητών δονούμενου δικτυωτού πλέγματος που μπορούν να μετατρέψουν σε αερόλυμα ποικίλα φάρμακα (τομπραμυκίνη, κολιστίνη, υπέρτονο NaCl, DNase).

Μέχρι σήμερα, η αντιμετώπιση των παιδιών με αναπνευστικά προβλήματα στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) ή κατά τη νοσηλεία στο Νοσοκομείο γίνεται αποκλειστικά με νεφελοποιητή, χρησιμοποιώντας ως πηγή ενέργειας την επιτοίχια παροχή οξυγόνου. Όταν δεν υπάρχει έντονη αναπνευστική δυσχέρεια, η πρακτική αυτή δεν υπερέχει σε θεραπευτικό όφελος έναντι της χορήγησης β₂-αγωνιστών μέσω pMDI με αεροθάλαμο με βαλβίδα και μάσκα προσώπου ή επιστόμιο. Αντίθετα, οι β₂-αγωνιστές μέσω pMDI με αεροθάλαμο υπερέχουν ως προς την απόδοση του φαρμάκου στους αεραγωγούς και ως προς την πρόκληση ταχυκαρδίας και τη διάρκεια της συνεδρίας. Πρέπει, όμως, να ελέγχεται προσεκτικά η εφαρμογή της συσκευής και του αεροθαλάμου και να τονώνεται το αίσθημα ασφάλειας των γονέων.^{17, 86-96}

Στις περιπτώσεις που συνυπάρχει αποκορεσμός, ή εάν δεν μπορεί να εξασφαλισθεί η απαραίτητη συμμόρφωση στην τεχνική χρήσης pMDI με αεροθάλαμο, είναι προτιμότερη η χρήση στο ΤΕΠ βρογχοδιασταλτικών μέσω νεφελοποιητή. Στον ασθενή με μέτριο ή σοβαρό παροξυσμό και δύσπνοια, η νεφελοποίηση των β₂-αγωνιστών πλεονεκτεί διότι χορηγείται ταυτόχρονα οξυγόνο, υπάρχει δυνατότητα μεταβολής της δόσης καθώς και συγχορήγησης

αντιχολινεργικού. Υπάρχουν μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν βρογχοδιασταλτικά και αντιχολινεργικά μέσω δοσιμετρικών συσκευών αεροζόλης με σοβαρό ασθματικό παροξυσμό σε συνδυασμό με συστηματικά κορτικοστεροειδή και οξυγόνο με πολύ καλά αποτελέσματα, και πάντως όχι υποδεέστερα εκείνων της αντιμετώπισης με νεφελοποιητή.⁸⁶⁻⁸⁹ Όταν η σαλβουταμόλη χορηγείται με συσκευή pMDI πρέπει να τροποποιείται κατάλληλα η δόση της προκειμένου να προκύψει ισοδύναμο της νεφελοποίησης αποτέλεσμα. Κρίνεται απαραίτητη η δόση σαλβουταμόλης 4-10 ψεκασμών (400 μg έως 1 mg) από την συσκευή pMDI ανά συνεδρία, αντί της συνήθους των 200 μg (2 ψεκασμοί), ώστε να επιτευχθεί η εναπόθεση της ίδιας ποσότητας φαρμάκου στο κατώτερο αναπνευστικό με τη χορηγούμενη σε δόση 2,5 mg ή 5 mg μέσω νεφελοποιητή.^{17,86,87,90-92}

Σε πρόσφατη δημοσίευση καταδεικνύεται η υπεροχή των δοσιμετρικών συσκευών αεροζόλης με αεροθάλαμο έναντι των νεφελοποιητών.⁸⁷ Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με συσκευή pMDI στο ΤΕΠ είχαν μικρότερη πιθανότητα επιστροφής τις επόμενες 72 ώρες, ενώ σε περίπτωση εισαγωγής είχαν μικρότερη διάρκεια αλλά και κόστος νοσηλείας συγκριτικά με αυτούς που αντιμετωπίζονταν με νεφελοποιητή.

Σε παιδιά με λαρυγγίτιδα, η χορήγηση εισπνεόμενης αδρεναλίνης μέσω νεφελοποιητή προκρίνεται ως η καλύτερη επιλογή στο ΤΕΠ ή κατά τη νοσηλεία τους. Το ίδιο ισχύει και για το εναιώρημα βουδεσονίδης σε υψηλή δόση (2 mg) (βλέπε θέσεις Ομοφωνίας για την αντιμετώπιση οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας).

Σε διασωληνωμένους παιδιατρικούς ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό, μπορούν να χρησιμοποιηθούν εισπνεόμενα φάρμακα (π.χ. βρογχοδιασταλτικά). Οι β₂-αγωνιστές χορηγούνται μέσω pMDI με αεροθάλαμο με βαλβίδα ή μέσω νεφελοποιητή που παρεμβάλλονται στο εισπνευστικό σκέλος του κυκλώματος, σε απόσταση 15 cm από τον ενδοτραχειακό σωλήνα. Οι δύο επιλογές (pMDI ή νεφελοποιητής) είναι εξίσου αποτελεσματικές, ωστόσο το pMDI προτιμάται λόγω ευκολίας, κόστους και μικρότερης φθοράς του αναπνευστήρα.

Τέλος, τα εισπνεόμενα φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν και σε ασθενείς υπό μη επεμβατικό αερισμό, επίσης μέσω pMDI και αεροθαλάμου με βαλβίδα ή μέσω νεφελοποιητή με μάσκα προσώπου. Ζητούμενο για την ικανοποιητική μεταφορά του αερολύματος είναι η μείωση της διαφυγής μεταξύ της μάσκας και του προσώπου του ασθενούς, η χρησιμοποίηση μικρού όγκου αεροθαλάμου (150 ml) μεταξύ της μάσκας και του κυκλώματος και ο καλός συγχρονισμός, ώστε ο ψεκασμός από το pMDI να γίνεται στην αρχή της εισπνευστικής φάσης του αναπνευστικού κύκλου. Οι οδηγίες χορήγησης νεφελοποιημένων φαρμάκων σε ασθενείς υπό μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό δε διαφέρουν ουσιαστικά από τα συνιστώμενα βήματα κατά τη συμβατική χρήση του νεφελοποιητή.^{13,97}

6. ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΥΣΚΕΥΩΝ

Τα τελευταία χρόνια έχει επεκταθεί η χρήση των εισπνεόμενων φαρμάκων πέρα από τη θεραπεία του άσθματος και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας των ενηλίκων.

Η επιλογή της αναπνευστικής οδού προσφέρει πλεονεκτήματα από φαρμακοκινητικής πλευράς. Το εισπνεόμενο φάρμακο που φθάνει στον πνεύμονα απορροφάται στην πλειονότητά του από τη συστηματική κυκλοφορία. Πρακτική εφαρμογή αυτής της δυνατότητας είναι η χορήγηση εισπνεόμενης ινσουλίνης για την θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη. Παράλληλα, γίνεται προσπάθεια για την ανάπτυξη συσκευών και κατάλληλων φαρμακοτεχνικών μορφών για τη χορήγηση μέσω της αναπνευστικής οδού μορφίνης για την αντιμετώπιση

του πόνου, διυδροεργοταμίνης για την ημικρανία, ιντερφερόνης-β για την σκλήρυνση κατά πλάκας, βιολογικών παραγόντων (leuprolide acetate) για την υπογονιμότητα, τον καρκίνο του προστάτη και του μαστού, καλσιτονίνης για τη νόσο Paget και την οστεοπόρωση, παραθορμόνης για την οστεοπόρωση, ηπαρίνης για την πρόληψη των θρομβώσεων, και αυξητικής ορμόνης για την υποφυσιακή ανεπάρκεια.^{9,13,21}

Με μεγάλο ενδιαφέρον η παιδιατρική κοινότητα παρακολουθεί τις εξελίξεις στη γονιδιακή θεραπεία της κυστικής ίνωσης, όπου επιχειρείται η μεταφορά του κλωνοποιημένου γονιδίου CFTR με έναν παράγοντα-φορέα (πιθανόν εξασθενημένο ή αδρανοποιημένο ιό) που θα επιτύχει την είσοδο του γονιδιακού υλικού στο επιθηλιακό κύτταρο του αναπνευστικού βλεννογόνου.⁹⁸⁻¹⁰¹ Φαίνεται ωστόσο ότι το ερευνητικό μοντέλο θεραπείας της κυστικής ίνωσης και αντίστοιχες εφαρμογές γονιδιακής θεραπείας στον καρκίνο του πνεύμονα έχουν να διανύσουν ακόμη αρκετή απόσταση μέχρι την κλινική εφαρμογή τους. Αντίθετα, σε πιο προχωρημένο στάδιο βρίσκεται η έρευνα για τη χορήγηση μέσω της αναπνευστικής οδού μη γονιδιακών παραγόντων που τροποποιούν τη λειτουργία της αντλίας ιόντων αυξάνοντας την απόδοση της.^{21,98}

7. ΤΕΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ – ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Η επιλογή της αναπνευστικής οδού για τη χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών για την αντιμετώπιση του άσθματος και άλλων χρόνιων πνευμονοπαθειών της παιδικής ηλικίας είναι ευρύτατα διαδεδομένη ως ο καλύτερος τρόπος χορήγησης φαρμάκων στο παιδί με αναπνευστικό πρόβλημα και ήδη αποτελεί καθημερινή ιατρική πρακτική.

Φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα της αγωγής μέσω της αναπνευστικής οδού είναι συνάρτηση πολλών επιμέρους παραγόντων. Είναι ευνόητο ότι η αγωγή με εισπνεόμενα φάρμακα προϋποθέτει την ορθή ένδειξη. Είναι προφανές ότι η αντιασθματική αγωγή με εισπνεόμενα φάρμακα θα αποβεί αναποτελεσματική στην περίπτωση παιδιού με συριγμό όπου το υποκείμενο αίτιο είναι η εισρόφιση ξένου σώματος, ενώ θα καθυστερήσει τη διάγνωση με σοβαρές συνέπειες για τον πνεύμονα. Αποτελεί επίσης συχνό φαινόμενο, ενώ η διάγνωση είναι ορθή, η επιλογή της αγωγής να μην είναι η ενδεδειγμένη, όπως στην περίπτωση βρέφους με ιογενή συριγμό που επιχειρείται με επιμονή ο έλεγχος των συμπτωμάτων με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Τέλος, συχνά η χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων αποτυγχάνει διότι η επιλογή της συσκευής ή του αεροθαλάμου δεν είναι η ενδεδειγμένη ή η εκπαίδευση του παιδιού και των γονέων στην ορθή χρήση της αντίστοιχης συσκευής παραλήφθηκε ή ήταν ελλιπής. Υπενθυμίζεται ότι με το πέρασμα του χρόνου μπορεί η ορθή τεχνική να λησμονείται και επομένως είναι απαραίτητο να ελέγχεται ο τρόπος χρήσης σε κάθε επανεκτίμηση του παιδιού. Τα συχνότερα σφάλματα που παρουσιάζονται ανά συσκευή που μπορούν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της αγωγής παρατίθενται στον Πίνακα 6.^{3,9,13,102,103}

Συνιστάται, να λαμβάνονται πάντοτε υπόψη οι προτιμήσεις των μεγαλύτερων παιδιών και των γονέων σε ό,τι αφορά την επιλογή της συσκευής. Συνιστάται επίσης να συνταγογραφούνται εισπνεόμενα φάρμακα που μπορούν να ληφθούν με τον ίδιο τύπο συσκευής διότι διαφορετικά αυξάνεται η πιθανότητα λάθους. Τέλος, εφόσον η νόσος ελέγχεται ικανοποιητικά με την αγωγή δεν συνιστάται η αλλαγή της συσκευής χωρίς σημαντικό λόγο γιατί έτσι αυξάνεται η πιθανότητα απώλειας του ελέγχου, όταν μάλιστα η αλλαγή δεν γίνεται με τη σύμφωνη γνώμη του ασθενούς και του γονέα.¹⁰

Πίνακας 6. Συχνότερα σφάλματα κατά τη χρήση των συσκευών εισπνεόμενων φαρμάκων

Τύπος συσκευής	Σφάλματα κατά τη χρήση
pMDI	1. Λανθασμένη ενεργοποίηση συσκευής κατά την πρώτη χρήση ή όταν δεν έχει χρησιμοποιηθεί επί μακρόν 2. Μη ανακίνηση της συσκευής πριν από τη χρήση 3. Καθυστέρηση ανάμεσα στην ανακίνηση και τον ψεκασμό 4. Χρησιμοποίηση συσκευής ενώ είναι άδεια <i>Μεγαλύτερα παιδιά:</i> 5. Διαφυγή από χείλη που δεν είναι ερμητικά κλεισμένα 6. Αδυναμία συγχρονισμού ψεκασμού-εισπνοής 7. Αδυναμία αργής βαθιάς εισπνοής (διάρκειας 2-3 δευτερολέπτων)
BA-pMDI	1. Διαφυγή από χείλη που δεν είναι ερμητικά κλεισμένα 2. Χαμηλή εισπνευστική ροή 3. Παράληψη κρατήματος αναπνοής μετά την ολοκλήρωση της εισπνοής
Αεροθάλαμος με pMDI	1. Λανθασμένη επιλογή αεροθαλάμου-μάσκας <i>Μάσκα προσώπου:</i> 2. Διαφυγή από το όριο εφαρμογής προσώπου και μάσκας 3. Εφαρμογή περισσότερων του ενός ψεκασμού στον αεροθάλαμο χωρίς μεσοδιάστημα μεταξύ τους <i>Επιστόμιο:</i> 4. Διαφυγή 5. Αδυναμία αργής βαθιάς εισπνοής 6. Παράληψη κρατήματος αναπνοής μετά την ολοκλήρωση της εισπνοής
DPI	1. Συντήρηση σε περιβάλλον με υγρασία 2. Αδυναμία προετοιμασίας της συσκευής 3. Ανεπαρκής εκπνοή πριν από την εισπνοή (δεν άδειασαν οι πνεύμονες) 4. Εκπνοή μέσα στη συσκευή 5. Εισπνοή από τη μύτη αντί του στόματος 6. Αδυναμία εκτέλεσης γρήγορης και βαθιάς εισπνοής 7. Αδυναμία κρατήματος της αναπνοής στο τέλος της διαδικασίας
Νεφελοποιητής	1. Χρήση ακατάλληλου τύπου νεφελοποιητή 2. Μη τήρηση οδηγιών χρήσης κατασκευαστή 3. Κακή συντήρηση-υγιεινή 4. Τοποθέτηση μεγαλύτερου ή μικρότερου όγκου αερολύματος 5. Χαμηλή ροή συμπιεσμένου αερίου (<6-8 L/min όταν λειτουργεί με παροχή οξυγόνου) 6. Διαφυγή αερολύματος από επιστόμιο 7. Λανθασμένη επιλογή μάσκας (μειώνει την ποσότητα του φαρμάκου που φτάνει στον ασθενή ή/και αυξάνει το ποσοστό εναπόθεσης της ουσίας στο πρόσωπο και περιοφθαλμικά)

Συνοψίζοντας, οι ποικίλες συσκευές χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων είναι εξίσου αποτελεσματικές με την προϋπόθεση ότι αυτές χρησιμοποιούνται σωστά, από κατάλληλα εκπαιδευμένους γονείς και παιδιά και ότι αυτοί έχουν συμμετάσχει στην επιλογή του τύπου της συσκευής. Η τήρηση αυτών των προϋποθέσεων συνεισφέρει σημαντικά στην καλύτερη συμμόρφωσή με την αγωγή.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Elliott HL, Reid JL. The clinical pharmacology of a herbal asthma cigarette. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10:487-490.
2. Thiel CG. From Susie's question to CFC free: an inventor's perspective on forty years of MDI development and regulation. In: Dalby RN, Byron P, Farr SY, eds. *Respiratory Drug Delivery V*. Buffalo Grove: Interpharm Press; 1996: 115-123.
3. Rubin BK. Air and soul: the science and application of aerosol therapy. *Respir Care* 2010; 55:911-921.
4. Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. *Respir Care* 2005; 50:367-382.
5. Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health: GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, November 2006. Bethesda MD 2006, National Institutes of Health. Available from url: www.ginasthma.com.
6. BTS/SIGN British Guidelines on the Management of Asthma, 2008 (revised June 2009). Available from url: www.brit-thoracic.org.uk.
7. Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Available from url: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/epr3/index.htm (last accessed June 30, 2011).
8. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, et al; Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009; 54:522-537.
9. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011; 377:1032-1045.
10. Dolovich MD, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; 127:335-371.
11. Molimard M, Raherison C, Lignot M, Depont F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: An observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003; 16:249-254.
12. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008; 102:593-604.
13. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37:1308-1417.
14. Rubin BK, Kelly HW. The impact of drug delivery devices in asthma management. *J Respir Dis* 2002; 4(Suppl):S36-S43.
15. Rubin BK, Fink JB. Aerosol therapy for children. *Respir Care Clinics N Am* 2001; 7:175-213.
16. Amirav I, Newhouse MT, Minocchieri S, Castro-Rodriguez JA, Schüepf KG. Factors that affect the efficacy of inhaled corticosteroids for infants and young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1206-1211.
17. Rodrigo C, Rodrigo G. Salbutamol treatment of acute severe asthma in the ED: MDI versus hand-held nebulizer. *Am J Emerg Med* 1998; 16:637-642.
18. Köbrich R, Rudolf G, Stahlhofen W. A mathematical model of mass deposition in man. *Ann Occup Hyg* 1994; 38:15-23.
19. Roller CM, Zhang G, Troedson RG, Leach CL, Le Souëf PN, Devadason SG. Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children. *Eur Respir J* 2007; 29:299-306.
20. Laube BL. In vivo measurements of aerosol dose and distribution: clinical relevance. *J Aerosol Med* 1996; 9(Suppl):S77-S91.
21. Laube BL. The expanding role of aerosols in systemic drug delivery, gene therapy and vaccination. *Respir Care* 2005; 50:1162-1176.
22. Carstairs HR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualisation of β -adrenoceptor subtype in human lung. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:541-547.
23. Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1559-1568.
24. Adcock IM, Gilbey T, Pedersen S, Dubus JC, Crompton GK; ADMIT Working Group. The ADMIT

- series--issues in inhalation therapy. 5) Inhaler selection in children with asthma. *Prim Care Respir J* 2010; 19:209-216.
25. Gelder CM, Chung KF, Barnes PJ. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:771-782.
 26. Chua HL, Collis GG, Newbury AM, Chan K, Bower GD, Sly PD, et al. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7:2185-2191.
 27. Cockcroft DW, MacCormack DW, Tarlo SM, Hargreave FE, Pengelly LD. Nasal airway inspiratory resistance. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:921-926.
 28. Hislop A, Muir DCF, Jacobsen M, Simon G, Lynne Reid L. Postnatal growth and function of the pre-acinar airways. *Thorax* 1972; 27:265-274.
 29. Howarth PH. Why particle size should affect clinical response to inhaled therapy. *J Aerosol Med* 2001; 14(Suppl):S27-S34.
 30. Mallol J, Rattray S, Walker G, Cook D, Robertson CF. Aerosol deposition in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:276-281.
 31. Iles R, Lister P, Edmunds AT. Crying significantly reduces absorption of aerosolized drug in infants. *Arch Dis Child* 1999; 81:163-165.
 32. Amirav I, Balanov I, Gorenberg M, Groshar D, Luder AS. Nebulizer hood compared to mask in wheezy infants: aerosol therapy without tears! *Arch Dis Child* 2003; 88:719-723.
 33. Everard ML. Trying to deliver aerosols to upset children is a thankless task. *Arch Dis Child* 2000; 82:428.
 34. Murakami G, Igarashi T, Adachi Y, Matsuno M, Adachi Y, Sawai M, et al. Measurement of bronchial hyperreactivity in infants and preschool children using a new method. *Ann Allergy* 1990; 64:383-387.
 35. Rubin BK. Bye-bye, blow-by (editorial). *Respir Care* 2007; 52:981.
 36. Everard ML, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from jet nebulisers. *Arch Dis Child* 1992; 67:586-591.
 37. Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir Care* 2005; 50:1177-1190.
 38. Rubin BK, Fink JB. Optimizing aerosol delivery by pressurized metered-dose inhalers. *Respir Care* 2005; 50:1191-1200.
 39. Hess T, Myers D, Raw J. A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists -2nd Edition. Available from url: http://www.aarc.org/education/aerosols_devices/aerosol_delivery_guide. (last accessed June 25, 2011).
 40. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone for a metered dose inhaler. *J Aerosol Med* 2005; 18:379-385.
 41. Bousquet J, Poli G, Acerbi D, Monno R, Ramael S, Nolleaux F. Systemic exposure and implications for lung deposition with extrafine hydrofluoroalkane beclomethasone dipropionate/formoterol combinations. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48:347-358.
 42. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J* 2007; 29:682-689.
 43. Ram FS. Clinical efficacy of inhaler devices containing beta(2)-agonist bronchodilators in the treatment of asthma: cochrane systematic review and meta-analysis of more than 100 randomized, controlled trials. *Am J Respir Med* 2003; 2:349-365.
 44. De Benedictis FM, Selvaggio D. Use of inhaler devices in pediatric asthma. *Paediatr Drugs* 2003; 5:629-638.
 45. Devadason SG, Huang T, Walker S, troedson R, LeSouef PN. Distribution of technetium- 99m-labelled QVAR delivered using an Autohaler device in children. *Eur Respir J* 2003; 21:1007-1011.
 46. Esposito-Festen J, Ates B, van Vliet F, Hop W, Tiddens H. Aerosol delivery to young children by pMDI-spacer: Is facemask design important? *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:348-353.
 47. Iqbal S, Ritson S, Prince I, Denyer J, Everard M. Drug delivery and adherence in young children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:311-317.
 48. Tiddens H. Matching the device to the patient. *Pediatr Pulmonol* 2004; 26(Suppl):S26-S29.
 49. Wildhaber JH, Devadason SG, Eber E, HaydenMJ, Everard ML, Summers QA, et al, Effect of electrostatic charge, flow, delay and multiple actuations on the in vitro delivery of salbutamol from

- different small volume spacers for infants. *Thorax* 1996; 51:985-988
50. Ahrens RC. The role of the MDI and DPI in pediatric patients: "Children are not just miniature adults". *Respir Care* 2005; 50:1323-1328.
51. Lynne K, Bower L, Barnhart S, Betit P, Czervinske M, Masi-Lynch J, et al. AARC Clinical Practice Guideline selection of an aerosol delivery device for neonatal and pediatric patients *Respir Care* 1995; 40:1325-1335.
52. Amirav I, Newhouse MT. Review of optimal characteristics of face-masks for valved-holding chambers (VHCs). *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:268-274.
53. Chavez A, McCracken A, Berlinski A. Effect of face mask dead volume, respiratory rate, and tidal volume on inhaled albuterol delivery. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:224-229.
54. Sangwan S, Gurses B, Smaldone G. Facemasks and facial deposition of aerosols. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:447-452.
55. Roller CM, Zhang G, Troedson RG, Leach CL, Le Souëf PN, Devadason SG. Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children. *Eur Respir J* 2007; 29:299-306.
56. Lavorini F, Fontana G. Targeting drugs to the airways: the role of spacer devices. *Expert Opin Drug Deliv* 2009; 6:91-102.
57. Schultz A, Le Souëf TJ, Venter A, Zhang G, Devadason SG, Le Souëf PN. Aerosol inhalation from spacers and valved holding chambers requires few tidal breaths for children. *Pediatrics* 2010; 126:e1493-e1498.
58. Pederson S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate on the effect of a Turbuhaler. *Arch Dis Child* 1990; 65:308-310.
59. Meakin BJ, Caine J, Woodcock PM. Effect of exposure to humidity on terbutaline delivery from turbuhaler dry powder inhalation devices. *Eur Respir J* 1993; 6:760-761.
60. Devadason SG, Everard ML, MacErlan C, Roller C, Summers QA, Swift P, et al. Lung deposition from the Turbuhaler in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1997; 10:2023-2028.
61. Drblik S, Lapiere G, Thivierge R, Turgeon J, Gaudreault P, Cummins-McManus B, et al. Comparative efficacy of terbutaline sulphate delivered by Turbuhaler dry powder inhaler or pressurised metered dose inhaler with Nebuhaler spacer in children during an acute asthmatic episode. *Arch Dis Child* 2003; 88:319-323.
62. Clark AR, Hollingworth AM. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers—implications for in vitro testing. *J Aerosol Med* 1993; 6:99-110.
63. Chrystyn H. Effects of device design on patient compliance: Comparing the same drug in different devices. In: *Respiratory Drug Delivery Europe 2009* Dalby RN, Byron PR, Peart J, Suman JD and Young PM, eds. Davis Healthcare International Publishing 2009; 105-116.
64. Chrystyn H, Price D. What you need to know about inhalers and how to use them. *Prescriber* 2009; 20:47-52.
65. Everard ML, Devadason SG, Le Souëf PN. Flow early in the inspiratory manoeuvre affects the aerosol particle size distribution from a Turbuhaler. *Respir Med* 1997; 91:624-628.
66. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al; European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001; 18:228-242.
67. Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. Medication nebulizer performance: effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest* 1996; 110:498-505.
68. Rubin BK. Nebulizer therapy for children: the device-patient interface. *Respir Care* 2002; 47:1314-1319.
69. Corcoran TE, Dauber JH, Chigier N, Iacono AT. Improving drug delivery from medical nebulizers: the effects of increased nebulizer flow rates and reservoirs. *J Aerosol Med* 2002; 15: 271-82.
70. Rau JL, Ari A, Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric. *Respir Care* 2004; 49:174-179.
71. Denyer J, Dyche T. The Adaptive Aerosol Delivery (AAD) technology: Past, present, and future. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23(Suppl 1):S1-S10.
72. Lentz YK, Anchordoquy TJ, Lengsfeld CS. Rationale for the selection of an aerosol delivery system for gene delivery. *J Aerosol Med* 2006; 19:372-384.

73. Niven RW, AY Ip, Mittleman S, Prestrelski SJ, Arakawa T. Some factors associated with the ultrasonic nebulization of proteins. *Pharm Res* 1995; 12:53-59.
74. Munster AM, Benstrup E, Jensen JI, Gram J. Jet and ultrasonic nebulization of chain urokinase plasminogen activator (scu-PA). *J Aerosol Med* 2000; 13:325-333.
75. Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol. *Respir Care* 2002; 47:1406-1416.
76. Newman S, Gee-Turner A. The Omron MicroAir vibrating mesh nebulizer, a 21st century approach to inhalation. *J Appl Ther Res* 2005; 5:29-34.
77. Waldrep JC, Berlinski A, Dhand R. Comparative analysis of methods to measure aerosols generated by a vibrating meshnebulizer. *J Aerosol Med* 2007; 20:310-319.
78. Ghazanfari T, Elhissi AM, Ding Z, Taylor KM. The influence of fluid physicochemical properties on vibrating-mesh nebulization. *Int J Pharm* 2007; 339:103-111.
79. Zhang G, David A, Wiedmann TS. Performance of the vibrating membrane aerosol generation device: Aeroneb Micropump Nebulizer. *J Aerosol Med* 2007; 20:408-416.
80. Harris KW, Smaldone GC. Facial and ocular deposition of nebulized budesonide: effects of face mask design. *Chest* 2008; 133:482-488.
81. Smaldone GC, Sangwan S, Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J Aerosol Med* 2007; 20 (suppl 1):S66-S75.
82. Kishida M, Suzuki I, Kabayama H, Koshibu T, Izawa M, Takeshita Y et al. Mouthpiece versus facemask for delivery of nebulized salbutamol in exacerbated childhood asthma. *J Asthma* 2002; 39:337-339.
83. Berlinski A, Waldrep JC. Four hours of continuous albuterol nebulization. *Chest* 1998; 114:847-853.
84. Peters SG. Continuous bronchodilator therapy. *Chest* 2007; 131:286-289.
85. Kelly HW. Comparison of two methods of delivering continuously nebulized albuterol. *Ann Pharmacother* 2003; 37:23-26.
86. Kesser KC, Geller DA. New aerosol delivery devices for cystic fibrosis. *Respir Care* 2009; 54:754-767.
87. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2):CD000052.
88. Goh AE, Tang JP, Ling H, Hoe TO, Chong NK, Moh CO, et al. Efficacy of metered-dose inhalers for children with acute asthma exacerbations. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:421-247.
89. Yilmaz O, Sogut A, Kose U, Sakinci O, Yuksel H. Influence of ambulatory inhaled treatment with different devices on the duration of acute asthma findings in children. *J Asthma* 2009; 46:191-193.
90. Radzik D, Peroni DG, Pescollderung L, Piacentini GL, Chatzimichail A, Boner AL. Nebulizers or pressurized metered-dose inhalers in the treatment of asthma exacerbations. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26:207-209.
91. Hendeles L, Hatton RC, Coons TJ, Carlson L. Automatic replacement of albuterol nebulizer therapy by metered-dose inhaler and valved holding chamber. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:1053-1061.
92. Salyer JW, DiBlasi RM, Crotwell DN, Cowan CA, Carter ER. The conversion to metered-dose inhaler with valved holding chamber to administer inhaled albuterol: a pediatric hospital experience. *Respir Care* 2008; 53:338-345.
93. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004; 145:172-177.
94. Lodha R, Gupta G, Baruah BP, Nagpal R, Kabra SK. Metered dose inhaler with spacer versus dry powder inhaler for delivery of salbutamol in acute exacerbations of asthma: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2004; 41:15-20.
95. Buxton LJ, Baldwin JH, Berry JA, Mandleco BL. The efficacy of metered-dose inhalers with a spacer device in the pediatric setting. *J Am Acad Nurse Pract* 2002; 14:390-397.
96. Tien I, Dorfman D, Kastner B, Bauchner H. Metered-dose inhaler: the emergency department orphan. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:1335-1339.

97. Geller DE. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler and dry powder inhaler. *Respir Care* 2005; 50:1313-1321.
98. AARC Clinical practice guideline. Selection of device, administration of bronchodilator, and evaluation of response to therapy in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 1999; 44:105-113.
99. Watts AB, McConville JT, Williams RO 3rd. Current therapies and technological advances in aqueous aerosol drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 2008; 34:913-922.
100. Sinn PL, Anthony RM, McCray PB Jr. Genetic therapies for cystic fibrosis lung disease. *Hum Mol Genet* 2011; 20(R1):R79-R86.
101. Conese M, Ascenzioni F, Boyd AC, Coutelle C, De Fino I, De Smedt S, et al. Gene and cell therapy for cystic fibrosis: from bench to bedside. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2:S114-S128.
102. Ibrahim BM, Tsifansky MD, Yang Y, Yeo Y. Challenges and advances in the development of inhalable drug formulations for cystic fibrosis lung disease. *Expert Opin Drug Deliv* 2011; 8:451-466.
103. Rubin BK, Durotoye L. How do patients determine that their metered-dose inhaler is empty? *Chest* 2004; 126:1134-1137.
104. Rubin BK. What does it mean when a patient says, "My asthma medication isn't working"? *Chest* 2004; 126:972-981.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

**ΘΕΣΗ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΙΚΟΥ
ΠΑΡΟΞΥΣΜΟΥ**

ΟΡΙΣΜΟΙ

Το άσθμα προσβάλλει όλες τις ηλικιακές ομάδες. Έτσι, μπορεί να χαρακτηρίζεται ως παιδικό, βρεφικό ή εφηβικό.

Ως *άσθμα* ορίζεται η χρόνια φλεγμονώδης πάθηση των αεραγωγών που χαρακτηρίζεται από βρογχική υπεραπαντητικότητα, προκαλεί διάχυτη, ποικίλου βαθμού στένωση των βρόγχων και προβάλλει κλινικά με συριγμό, βήχα, αναπνευστική δυσχέρεια, συσφικτικό αίσθημα στο στήθος. Τα συμπτώματα μπορεί να αναστρέφονται αυτόματα ή με θεραπεία.

Ο πιο πάνω ορισμός χρειάζεται να προσαρμοστεί στις ιδιαιτερότητες του άσθματος της προσχολικής ηλικίας, ο φαινότυπος του οποίου παρουσιάζει ικανό εύρος και αξιοσημείωτες διαφορές από το άσθμα των ενηλίκων. Τα όρια μεταξύ των φαινοτύπων δεν είναι σαφή και ενδεχομένως ένας ασθενής μπορεί να μεταπηδήσει από ένα φαινότυπο σε άλλο. Επειδή είναι δύσκολο να προσδιορισθεί η παρουσία απόφραξης και χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών στην προσχολική ηλικία, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η διάγνωση του άσθματος, εφόσον υπάρχει άτυπη κλινική προβολή ή αμφίβολη ανταπόκριση στην αντιασθματική αγωγή. Αντί αυτής έχει προταθεί να χρησιμοποιούνται οι όροι *επεισοδιακός (ιογενής) συριγμός* και *συριγμός πολλαπλών εκλυτικών αιτίων*.

Για τους σκοπούς της καθημερινής κλινικής πρακτικής, ως παιδικό άσθμα είναι προτιμότερο να χαρακτηρίζεται η χρόνια πάθηση των αεραγωγών, που δημιουργεί παροξυσμούς με εκδηλώσεις αποφρακτικού τύπου, ανταποκρίνεται στην αντιασθματική αγωγή και υποτροπιάζει όταν διακόπτεται.

Ως *ασθματικός παροξυσμός* χαρακτηρίζεται το επεισόδιο που εκδηλώνεται αιφνίδια ή προοδευτικά με συμπτώματα ασθματικού τύπου. Πρακτικά συνώνυμοι θεωρούνται οι όροι *ασθματικό επεισόδιο* και *ασθματική κρίση*. Ο όρος *status asthmaticus* είναι αρκετά ασαφής και τείνει να εγκαταλειφθεί.

ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ – ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΠΑΙΔΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Ο επιπολασμός της νόσου αν και είναι δύσκολο να προσδιορισθεί με ακρίβεια, ποικίλλει στις διάφορες χώρες. Σε παιδιά της λευκής φυλής που ζουν σε βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες κυμαίνεται συνήθως στο 10-15%. Στην Ελλάδα όπως και στην Κύπρο σε παιδιά σχολικής ηλικίας κυμαίνεται στο 6-11%.

Παρά την μεγάλη αύξηση του επιπολασμού της νόσου που σημειώθηκε στη διάρκεια των δεκαετιών του '70 έως του '90 σε παγκόσμια κλίμακα, τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι στις περισσότερες χώρες τείνει να σταθεροποιηθεί. Στις χώρες που παρατηρήθηκε ιδιαίτερα υψηλός επιπολασμός, διαπιστώνεται πλέον επιπέδωση της καμπύλης διαχρονικής τάσης, ενώ σε αρκετές από αυτές σημειώνεται τα τελευταία χρόνια μικρή πτώση. Μετά τον υπερτετραπλασιασμό των εισαγωγών που παρατηρήθηκε κατά τη δεκαετία του '80 και του '90 στα νοσοκομεία της Αθήνας, σημειώθηκε εντυπωσιακή μείωση που φαίνεται ότι έχει τώρα σταθεροποιηθεί. Οι θάνατοι από άσθμα είναι σπάνιοι.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΣΘΜΑΤΙΚΟΥ ΠΑΡΟΞΥΣΜΟΥ

Οξεία ή προϊούσα επιδείνωση του άσθματος μπορεί να προέλθει μετά από την έκθεση του παιδιού σε παράγοντες κινδύνου όπως είναι οι ιοί, τα αλλεργιογόνα και άλλοι ερεθιστικοί παράγοντες. Το πλείστον των περιπτώσεων στα παιδιά συνδέεται με ιογενείς λοιμώξεις του

αναπνευστικού, ιδιαίτερα τους ρινοϊούς, όπως επίσης τον αναπνευστικό συγκυτιακό, τον ανθρώπινο μεταπνευμονοϊό, τον ανθρώπινο μωκαϊό, αλλά και τον ιό γρίπης. Τα τυπικά βακτήρια φαίνεται να μην έχουν ρόλο στο παιδικό άσθμα. Τα άτυπα βακτήρια, όπως το μυκόπλασμα της πνευμονίας και τα χλαμυδόφιλα της πνευμονίας εμπλέκονται στη πυροδότηση του ασθματικού παροξυσμού αλλά και στη συντήρηση των ασθματικών συμπτωμάτων.

Αν και η στένωση των αεραγωγών στο άσθμα αφορά όχι μόνο στους μεγάλους αλλά και τους μικρούς βρόγχους, ο συριγμός παράγεται με τη στροβιλώδη ροή του διερχόμενου αέρα που αναπτύσσεται μόνο στους μεγαλύτερους, λόγω της δημιουργούμενης δυναμικής συμπίεσης, και τελικά, βρογχοστένωσης. Η απόφραξη των μικρών αεραγωγών συμβάλλει έμμεσα.

Η απόφραξη των αεραγωγών και ο εγκλωβισμός αέρα στις κυψελίδες δεν επηρεάζει ομοιόμορφα το σύνολο του πνευμονικού παρεγχύματος. Στον ασθματικό παροξυσμό μερικές κυψελιδικές μονάδες υπεραερίζονται και άλλες υποαερίζονται, ενώ η αιμάτωση δεν κατανέμεται ανάλογα (*διαταραχή αερισμού-αιμάτωσης*). Ως τελική συνέπεια της διαταραχής προκαλείται υποξαιμία, και στη συνέχεια, αν υπάρξει κόπωση των αναπνευστικών μυών, υποαερισμός και υπερκαπνία. Ο κλινικός γιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι οι μεταβολές της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης των πνευμόνων και η ανταλλαγή των αερίων δεν συμβαδίζουν πάντοτε με τις τιμές της σπироμέτρησης που αντανakλούν κυρίως τη διάμετρο των μεγάλων αεραγωγών.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του ασθματικού παροξυσμού δεν είναι δυσχερής, αλλά θα πρέπει να έχουν προηγουμένως αποκλειστεί άλλες αιτίες που μπορεί να προκαλέσουν αιφνίδια αναπνευστική δυσχέρεια εκπνευστικού τύπου καθώς και άλλες χρόνιες πνευμονοπάθειες η παρόξυνση των οποίων μπορεί να χαρακτηρίζεται από παρόμοια κλινική προβολή. Η επιβεβαίωση της παρουσίας συριγμού έχει μεγάλη σημασία για την επίτευξη της ορθής διάγνωσης του άσθματος ή, αν πρόκειται για παιδί προσχολικής ηλικίας, για την κατάταξη του στην κατηγορία του *επεισοδιακού συριγμού* ή του *συριγμού πολλαπλών αιτιών*.

Αξιολόγηση βαρύτητας ασθματικού παροξυσμού

Η βαρύτητα του ασθματικού παροξυσμού εξαρτάται από το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών. Η εκτίμηση του βαθμού απόφραξης γίνεται κυρίως κλινικά, αλλά και με τον έλεγχο της πνευμονικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της οξυμετρίας.

Με βάση τη βαρύτητα, ο ασθματικός παροξυσμός ταξινομείται σε ήπιο, μέτριο, σοβαρό και απειλητικό για τη ζωή.

Ο γιατρός που καλείται να αντιμετωπίσει το παιδί με τον ασθματικό παροξυσμό, πρέπει να είναι σε θέση όχι μόνο να τον αναγνωρίσει, αλλά και να εκτιμήσει σωστά τη βαρύτητά του. Κλινικά σημεία που πρέπει να λάβει υπόψη του είναι: *ο αριθμός σφύξεων και αναπνοών, ο βαθμός αναπνευστικής δυσχέρειας, τυχόν εισολκές και χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, η διάρκεια και ένταση του συριγμού, και το επίπεδο συνείδησης*. Η επιδείνωση μπορεί να εξελιχθεί μέσα σε ώρες ή μέρες, αλλά σπάνια, μπορεί να συμβεί και μέσα σε λίγα λεπτά.

Αν και ο έλεγχος της πνευμονικής λειτουργίας μπορεί να παρέχει ακριβέστερες πληροφορίες για το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών σε σχέση με τις πληροφορίες που παρέχει η κλινική εξέταση, η ένταση των συμπτωμάτων παραμένει περισσότερο αξιόπιστος δείκτης

για την εκτίμηση της έναρξης και της εξέλιξης του ασθματικού παροξυσμού. Η συνεισφορά των ροομέτρων στην αυτοδιαχείριση του ασθματικού παροξυσμού στο σπίτι έχει αμφισβητηθεί, αφού δε διαπιστώθηκε να πλεονεκτούν έναντι του κλασικού οδηγού που προσφέρει η αξιολόγηση των συμπτωμάτων.

Με την ευρύτερη διάδοση των *παλμικών οξύμετρων* προσδιορίζεται ο SpO_2 ακόμη και στα ιατρεία. Η παράμετρος αυτή έχει βρεθεί ότι αποτελεί πολύ καλό δείκτη της βαρύτητας και της πορείας του ασθματικού παροξυσμού. Τιμές $\text{SpO}_2 < 92\%$ σηματοδοτούν την ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο, τιμές 92-95% την πιθανολογούν, και πρέπει να συνεκτιμώνται η ηλικία μαζί με άλλες κλινικές πληροφορίες. Τιμές $\text{SpO}_2 > 95\%$, που συνοδεύονται από ικανοποιητική κλινική και λειτουργική (PEF, FEV₁) ανταπόκριση στην αγωγή, συνηγορούν για ασφαλή κατ'οίκον αντιμετώπιση του ασθενούς.

Γενικά, η αντικειμενική εκτίμηση της βαρύτητας του παροξυσμού (μέτρηση PEF, FEV₁, SpO_2) πρέπει να συνδράμει την κλινική, και όχι το αντίθετο.

Ασθματικός παροξυσμός απειλητικός για τη ζωή

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση απειλητικού για τη ζωή επεισοδίου θεωρούνται όσοι έχουν ιστορικό τέτοιου επεισοδίου, νοσηλεία στο νοσοκομείο ή επίσκεψης σε ΤΕΠ για αντιμετώπιση ασθματικού παροξυσμού τον τελευταίο χρόνο, λαμβάνουν ή λάμβαναν πρόσφατα συστηματικά κορτικοστεροειδή, έχουν διακόψει πρόσφατα μακροχρόνια αγωγή με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, εξαρτώνται υπερβολικά από τους β_2 -αγωνιστές ταχείας έναρξης δράσης, έχουν ιστορικό ψυχιατρικής νόσου ή ψυχο-κοινωνικών προβλημάτων, ιστορικό μη συμμόρφωσης στο θεραπευτικό σχήμα, έχουν δύσκολο άσθμα.

Ο *απειλητικός για τη ζωή* ασθματικός παροξυσμός είναι απαραίτητο να αναγνωρισθεί έγκαιρα και να αντιμετωπισθεί, γιατί εξελίσσεται ταχέως και αν εγκατασταθεί είναι δύσκολο να αναστραφεί. Σημεία επικείμενης αναπνευστικής ανεπάρκειας αποτελούν η αδυναμία ομιλίας, οι έντονες εισολκές των ευένδοτων σημείων του θωρακικού τοιχώματος, η μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, η επιδεινούμενη κόπωση και τιμή της $\text{PaCO}_2 > 42\text{-}45 \text{ mmHg}$. Όσοι ασθενείς κρίνεται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης απειλητικού για τη ζωή ασθματικού παροξυσμού χρειάζονται στενή παρακολούθηση και εκπαίδευση.

Εργαστηριακός έλεγχος

Η *ακτινογραφία θώρακα* δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας. Συνιστάται επί αμφιβολίας για την ορθότητα της διάγνωσης προκειμένου να αποκλεισθούν άλλες διαγνώσεις με παρόμοια συμπτωματολογία. Σε περιπτώσεις που η νόσος είναι γνωστή συνιστάται μόνο αν, παρά τη χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή, παραμένει η αναπνευστική δυσχέρεια, πολύ περισσότερο, επιδεινώνεται, πρόκειται για βαρύ ασθματικό παροξυσμό.

Η *γενική αίματος* συνήθως δεν προσφέρει σημαντική βοήθεια και δε συνιστάται ως εξέταση ρουτίνας. Συνιστάται σε περιπτώσεις που πιθανολογείται πνευμονία ή άλλη λοίμωξη και απαιτείται διαφορετικός θεραπευτικός χειρισμός.

Δε χρειάζονται *αέρια αίματος* στην αρχική φάση. Η εξέταση ενδείκνυται σε νοσηλευόμενο παιδί που δε βελτιώνεται ή επιδεινώνεται, παρά τη χορηγούμενη θεραπεία. Συνιστώνται επίσης στις περιπτώσεις που ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο επιμένει σε επίπεδα κάτω του 91%.

Διαφορική διάγνωση

Το παιδί με υποτροπιάζοντα συριγμό και αναπνευστική δυσχέρεια εκπνευστικού τύπου μπορεί να πάσχει από άσθμα, αλλά ο γιατρός πρέπει να έχει υπόψη του ότι τα κλινικά αυτά ευρήματα δεν είναι ειδικά για άσθμα.

Από το ιστορικό πρέπει να διευκρινίζονται με σχολαστικότητα ορισμένα βασικά σημεία:

- Συχνοί έμετοι ή συμπτώματα που εμφανίζονται κατά την κατάποση (*εισροφήσεις*),
- Καλή όρεξη, κακή θρέψη, μεγάλες λιπαρές και δύσσομες κενώσεις, (*κυστική ίνωση*),
- Συχνές λοιμώξεις και από άλλα συστήματα (*ανοσιακή ανεπάρκεια*),
- Προηγθείσα σοβαρή ιογενής λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος με μόνιμη βλάβη των μικρών αεραγωγών (*χρόνια αποφρακτική βρογχιολίτιδα*),
- Πρόωρος τοκετός και η συνακόλουθη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, (*χρόνια αναπνευστική νόσο των προώρων*),
- Αιφνίδια έναρξη των συμπτωμάτων με ελεύθερο ιστορικό χωρίς ανταπόκριση στην χορηγηθείσα αντιασματική αγωγή (*εισρόφηση ξένου σώματος*),
- Παρουσία χρόνιου υγρού βήχα επί περισσότερες από >4-6 εβδομάδες (*εμμένουσα βακτηριακή βρογχίτιδα*).

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Αντιμετώπιση ασθματικών παροξυσμών στο σπίτι και στο ιατρείο

Η έγκαιρη έναρξη της κατάλληλης θεραπείας στο σπίτι με τις πρώτες εκδηλώσεις του ασθματικού παροξυσμού έχει ξεχωριστή σημασία για τον έλεγχο, όχι μόνο του κάθε επεισοδίου, αλλά και των επιπλοκών της νόσου γενικότερα. Κρίσιμη είναι η επιλογή της σωστής συσκευής μέσω της οποίας θα δοθούν τα εισπνεόμενα φάρμακα.

Εισπνοή β_2 -αγωνιστών

Οι εισπνεόμενοι β_2 -αγωνιστές ταχείας έναρξης δράσης αποτελούν τη φαρμακευτική επιλογή πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση του ασθματικού παροξυσμού.

Χορηγούνται 2-4 ψεκασμοί σαλβουταμόλης και μπορεί να επαναλαμβάνονται κάθε 20-30 λεπτά μέσα στην πρώτη ώρα. Μετά την πρώτη ώρα η δόση των β_2 -αγωνιστών θα εξαρτηθεί από τη βαρύτητα του επεισοδίου. Εφόσον η ανταπόκριση είναι ικανοποιητική συνεχίζουν να χορηγούνται κάθε 3-4 ώρες. Αν δεν είναι ικανοποιητική, μπορεί να απαιτηθούν μέχρι και 10 ψεκασμοί τη φορά κάθε 1-2 ώρες, κατά προτίμηση μέσα από αεροθάλαμο, ή ενδεχομένως με νεφελοποιητή σε διαστήματα μικρότερα και της μιας ώρας. Αν το εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό συνεχίζει να χρειάζεται πιο συχνά από 3 ώρες ή κάθε 3-4 ώρες για περισσότερες από 24 ώρες, πρέπει να αναζητείται ιατρική βοήθεια.

Δε συνιστάται χορήγηση επιπλέον φαρμάκων αν οι ταχείας έναρξης δράσης β_2 -αγωνιστές οδηγήσουν σε πλήρη ανταπόκριση και η διάρκεια του αποτελέσματος διατηρείται επί τουλάχιστον 3-4 ώρες. Η εκτίμηση της ανταπόκρισης γίνεται πρωτίστως με κλινικά κριτήρια και ενδεχομένως, εφόσον η ηλικία το επιτρέπει, με την άνοδο της PEF σε επίπεδα μεγαλύτερα του 80%.

Προτιμώνται οι β_2 -αγωνιστές βραχείας δράσης.

Συστηματικά κορτικοστεροειδή

Αν η ανταπόκριση στους β_2 -αγωνιστές ταχείας έναρξης δράσης δεν είναι άμεση ή δεν διατηρείται μετά από 1 ώρα, χορηγείται πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη 0,5-1 mg/kg ή ισοδύναμο κορτικοστεροειδές επί 3-5 ημέρες ή για όσο χρειάζεται. Με την έγκαιρη χορήγηση μπορεί να αναχαιτισθεί η εξέλιξη του παροξυσμού και να αποφευχθεί η εισαγωγή στο νοσοκομείο. Ως ανώτερη δόση συνιστώνται τα 40 mg. Σε περίπτωση που το παιδί λαμβάνει ήδη σε συντήρηση συστηματικά κορτικοστεροειδή συνιστάται η δόση 1-2 mg/kg πρεδνιζολόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης και ως ανώτερη τα 60 mg.

Προτιμάται η χορήγηση από το στόμα αφού δε μειονεκτεί της παρεντερικής, πλην των περιπτώσεων που αυτό είναι αδύνατο λόγω εμέτων. Υπάρχει χρονική υστέρηση –συνήθως μερικών ωρών– στην εκδήλωση των ευεργετικών κλινικών αποτελεσμάτων.

Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε δόση 0,6 mg/kg (μέγιστη 16 mg) εφάπαξ ή για 2 ημέρες είναι πιθανό να είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη χορήγηση 1-2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζολόνης για 5 ημέρες.

Στον επεισοδιακό (ιογενή) συριγμό της προσχολικής ηλικίας η χρήση των συστηματικών κορτικοστεροειδών δε φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα εισαγωγής ή επανεισαγωγής στο Νοσοκομείο, ούτε μειώνει τα συμπτώματα, την ανάγκη χρήσης β_2 -αγωνιστών ή τη διάρκεια παραμονής στο Νοσοκομείο. Η χρήση τους συνιστάται σε περίπτωση συνυπάρχουσας αλλεργικής νόσου, θετικής εμπειρίας από προηγούμενη λήψη ή σοβαρής κλινικής εικόνας.

Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή

Σε παιδιά που λαμβάνουν ήδη μακροχρόνια προληπτική αγωγή και εμφανίζουν ήπιο ασθματικό παροξυσμό ο διπλασιασμός της δόσης των λαμβανόμενων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών δεν φαίνεται να επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα. Η χορήγηση αυξημένης δόσης (πενταπλάσια) εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στον ασθματικό παροξυσμό φαίνεται να είναι αποτελεσματική. Ωστόσο, παραμένει αμφισβητούμενη πρακτική και δεν μπορεί να αιτιολογηθεί με επάρκεια η προτίμησή τους έναντι των συστηματικών.

Σε περιπτώσεις ήπιων ασθματικών παροξυσμών σε παιδιά που δε λάμβαναν μακροχρόνια ρυθμιστική αγωγή, μπορεί να χορηγηθούν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και/ή μοντελουκάστη στα πλαίσια έναρξης μακροχρόνιας αγωγής ελέγχου της φλεγμονής. Στην περίπτωση του επεισοδιακού συριγμού της προσχολικής ηλικίας έχει διαπιστωθεί μείωση της έντασης και της διάρκειας των συμπτωμάτων με χορήγηση βραχυχρόνιου σχήματος μοντελουκάστης.

Παραπομπή στο Νοσοκομείο

Πρέπει να αναζητείται άμεσα ιατρική βοήθεια όταν:

- Ο ασθενής ανήκει στην ομάδα αυξημένου κινδύνου για επεισόδιο απειλητικό για τη ζωή,
- Ο ασθματικός παροξυσμός είναι σοβαρός,
- Η ανταπόκριση στους β_2 -αγωνιστές δεν είναι άμεση και δεν διατηρείται τουλάχιστον για 3 ώρες,
- Δεν υπάρχει βελτίωση μέσα στις επόμενες 6 ώρες από την έναρξη της θεραπείας με τα συστηματικά κορτικοστεροειδή,
- Υπάρχει περαιτέρω επιδείνωση.

Ως ενδείξεις **άμεσης παραπομπής** στο Νοσοκομείο θεωρούνται οι ακόλουθες:

- Μη ανταπόκριση σε τρεις (3) δόσεις εισπνεόμενου β_2 -αγωνιστή ταχείας έναρξης δράσης μέσα σε 1-2 ώρες,
- Επίμονη ταχύπνοια παρά την χορήγηση 3 πλήρων δόσεων εισπνεόμενου β_2 -αγωνιστή βραχείας δράσης,
- Αδυναμία ομιλίας ή σίτισης,
- Κυάνωση,
- Εισολκή υποχονδρίων,
- Κορεσμός σε οξυγόνο $\leq 91\%$ στον ατμοσφαιρικό αέρα,
- Κοινωνικό περιβάλλον αναξίπιστο για την χορήγηση της θεραπείας και σωστή παρακολούθηση του παιδιού στο σπίτι.

Αντιμετώπιση ασθματικών παροξυσμών στο Νοσοκομείο

Η αντιμετώπιση του μέτριου και σοβαρού ασθματικού παροξυσμού πρέπει να γίνεται σε νοσοκομειακό περιβάλλον και περιλαμβάνει τα ακόλουθα

Οξυγόνο

Η χορήγηση *εφυγραμένου οξυγόνου* (όταν το $\text{SaO}_2 \leq 91\%$) είναι κεφαλαίωδους σημασίας. Αποτελεί την πρώτη θεραπευτική αγωγή προς κάθε ασθενή που φθάνει στο Νοσοκομείο με σοβαρό ασθματικό παροξυσμό. Χορηγείται με μάσκα προσώπου Ventouri, ρινικούς σωληνίσκους ή σπανιότερα με πλαστική καλύπτρα κεφαλής (hood, headbox) στα βρέφη, προκειμένου να διατηρείται ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα 94-95% τουλάχιστον.

β_2 -αγωνιστές

Όταν δεν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση οξυγόνου, μπορεί να χορηγηθούν επαναλαμβανόμενοι (4-6) ψεκασμοί σαλβουταμόλης μέσω αεροθαλάμου. Εναλλακτικά, χορηγείται με νεφελοποιητή (έτοιμη φύσιγγα των 2,5 ml) μαζί με φυσιολογικό ορό με τελικό όγκο διαλύματος 4 ml μέσα από ροή οξυγόνου 6-8 L/min. Προτιμάται η ενιαία δόση 2,5 mg για τα βρέφη και τα παιδιά προσχολικής ηλικίας, και 5 mg για τα εκείνα σχολικής ηλικίας και τους εφήβους. Σε περίπτωση σοβαρού ασθματικού παροξυσμού που δεν υπάρχει δυνατότητα συγχορήγησης με οξυγόνο μπορεί να γίνουν μέχρι 10 ψεκασμοί.

Στους σοβαρούς ασθματικούς παροξυσμούς η χορήγηση του β_2 -αγωνιστή συνιστάται να συνεχίζεται ανά 20-30 λεπτά για τις πρώτες ώρες και μέχρις ότου υπάρξει βελτίωση. Ακολούθως, τα μεσοδιαστήματα χορήγησης θα πρέπει να αυξηθούν στις 1-2 ώρες, σύμφωνα πάντα με την κλινική ανταπόκριση. Η συχνή χορήγηση δε φαίνεται να υστερεί έναντι της συνεχούς (0,5 mg/kg/ώρα ή 5-10 mg/ώρα). Δε συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση β_2 -αγωνιστών ως ρουτίνα σε παιδιά με σοβαρό ασθματικό παροξυσμό. Αν μετά από 1-2 ώρες από την εφαρμογή όλων των υπόλοιπων θεραπευτικών μέτρων η ανταπόκριση δεν κρίνεται ικανοποιητική και το παιδί εισαχθεί σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ή σε Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ) μπορεί να δοκιμασθεί η ενδοφλέβια χορήγηση β_2 -αγωνιστών.

Αν η ανταπόκριση είναι γρήγορη και ικανοποιητική, η χορήγηση των β_2 -αγωνιστών μπορεί να συνεχιστεί κάθε 4-6 ώρες στο Νοσοκομείο ή και στο σπίτι ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Σε περίπτωση που χορηγούνται ήδη β_2 -αγωνιστές μακράς δρά-

σης στα πλαίσια μακροχρόνιας ρυθμιστικής αγωγής, συνιστάται η διακοπή τους εφόσον απαιτείται χορήγηση σαλβουταμόλης συχνότερα από 4 ώρες.

Αντιχολινεργικά

Σε μέτριο ή σοβαρό παροξυσμό ή σε μη ικανοποιητική ανταπόκριση μετά την πρώτη χορήγηση β₂-αγωνιστή, μπορεί να χορηγηθεί μαζί με βρωμιούχο ιπρατρόπιο ανά 20-30 λεπτά, για τις πρώτες 2-3 ώρες αντιμετώπισης του παροξυσμού με νεφελοποιητή. Το βρωμιούχο ιπρατρόπιο έχει αθροιστικό βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα με αυτό που επιφέρουν οι β₂-αγωνιστές και συνεπώς, σε περίπτωση σοβαρού ασθματικού παροξυσμού συνιστάται να συγχωρηγούνται εξ αρχής (250 μg/2 ml ανά δόση, μαζί με διάλυμα β₂-αγωνιστή στον ίδιο νεφελοποιητή με τελικό όγκο διαλύματος 4,5 ml). Η δόση δε διαφοροποιείται στις μικρές ηλικίες.

Η χορήγηση βρωμιούχου ιπρατρόπιου πρέπει να γίνεται έγκαιρα και να περιορίζεται στην αρχική φάση αντιμετώπισης του μέτριου ή σοβαρού, πάντως όχι του ήπιου παροξυσμού, δεδομένου ότι δε φαίνεται να παρέχει επιπλέον όφελος μετά από αυτή.

Συστηματικά κορτικοστεροειδή

Το παιδί που έχει ασθματικά συμπτώματα βαρύτητας που επιβάλλουν νοσηλεία στο Νοσοκομείο, χρειάζεται να λάβει έγκαιρα συστηματικά κορτικοστεροειδή.

Χορηγείται πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη σε ημερήσια δόση 1-2 mg/kg (μέγιστη 40 mg ή 60 mg), κατά προτίμηση από το στόμα, σε μια ή δύο δόσεις, εκτός αν υπάρχει αδυναμία απορρόφησης από την πεπτική οδό ή αν είναι επιθυμητή η διατήρηση ανοικτής φλεβικής γραμμής, οπότε χορηγείται ενδοφλεβίως. Στις σοβαρότερες περιπτώσεις συνιστάται η συχνότερη χορήγηση (0,5-1 mg/kg ανά 6-8 ώρες). Συνήθως η αγωγή συνεχίζεται για 3-5 ημέρες ή και περισσότερες, ανάλογα με τις ανάγκες. Η δόση τους δε χρειάζεται να μειωθεί σταδιακά για να διακοπεί όταν χορηγούνται για διάστημα μέχρι 7 ημερών.

Τελευταία αναγνωρίζεται ως ισοδύναμη, αξιόπιστη και πρακτική η χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε δόση 0,6 mg/kg (μέγιστη 16 mg) εφάπαξ ή για 2 ημέρες.

Λοιπά φάρμακα

Η αμινοφυλλίνη μπορεί να προστεθεί στα σοβαρά επεισόδια που δεν ανταποκρίνονται σε επανειλημμένες δόσεις β₂-αγωνιστών. Λόγω του μικρού θεραπευτικού εύρους της συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων ορού αίματος.

Η χρήση του *θειικού μαγνησίου* περιορίζεται σε παιδιά με βαριά κλινική εικόνα που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική αγωγή, ίσως πριν τη χορήγηση αμινοφυλλίνης. Οι προτεινόμενες δόσεις ποικίλουν (25-100 mg/kg). Το φάρμακο χορηγείται ενδοφλέβια σε διάστημα 20 min, συνήθως εφάπαξ.

Τα *αντιβιοτικά* δε χρησιμοποιούνται εκτός αν υπάρχει ειδική ένδειξη.

Δε χορηγούνται *βλεννολυτικά, αποχρεμπτικά, αντιισταμινικά*.

Η *φυσικοθεραπεία* δε βοηθά.

Η χορήγηση *μίγματος ηλίου και οξυγόνου (heliox)* είναι αμφιλεγόμενη.

Η αφυδάτωση του παιδιού μπορεί να επιδεινώνει τυχόν μεταβολική οξέωση και γι αυτό πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα κάλυψης των αναγκών σε υγρά, προτιμότερο από το στόμα ή

παρεντερικά, με παράλληλη παρακολούθηση. Στο βαρύ ασθματικό παροξυσμό συνιστάται να χορηγούνται τα 2/3 των υγρών συντήρησης με παράλληλη παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών λόγω της πιθανότητας εκδήλωσης του συνδρόμου απρόσφορης υπερέκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH).

Έξοδος του παιδιού από το Νοσοκομείο

Το παιδί μπορεί να λάβει εξιτήριο όταν τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει ή ελαχιστοποιηθεί, ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης έχει αποκατασταθεί και έχει προηγηθεί εκπαίδευση στη χρήση συσκευών και αντιμετώπιση πιθανού νέου επεισοδίου.

Πρέπει να συνεχίζεται η αγωγή με *συστηματικά κορτικοστεροειδή* ώστε να συμπληρωθούν τουλάχιστον 3-5 ημέρες από την έναρξη του σχήματος και η χορήγηση *σαλβουταμόλης* να γίνεται με τις *συσκευές χορήγησης* εισπνεομένων φαρμάκων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν στο σπίτι 24 ώρες πριν από την έξοδο, αν και αυτό εξατομικεύεται για κάθε ασθενή.

Μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο συνιστάται επανεξέταση από τον οικογενειακό γιατρό ή παιδίατρο και, αν κρίνεται σκόπιμο, από εξειδικευμένο γιατρό στην αντιμετώπιση του άσθματος.

Εκπαίδευση – Σχέδιο δράσης

Κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο συνιστάται να παρέχεται στον ίδιο τον ασθενή – εφόσον η ηλικία του το επιτρέπει– και την οικογένειά του σύντομη εκπαίδευση σχετικά με τη νόσο, τα συμπτώματα και τη σημασία τους. Η επίσκεψη με ασθματικό παροξυσμό στο Ιατρείο ή στο ΤΕΠ, και πολύ περισσότερο η νοσηλεία σε Νοσοκομείο, αποτελούν άριστη ευκαιρία έναρξης μακροχρόνιας επικοινωνίας για σωστότερη εκπαίδευση και αντιμετώπιση της νόσου. Η συμβολή του παιδιατρικού νοσηλευτή στην εκπαίδευση του ασθενή και της οικογένειάς του μπορεί να είναι ουσιαστική.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

**ΘΕΣΗ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ
ΒΡΟΓΧΙΟΛΙΤΙΔΑΣ**

ΟΡΙΣΜΟΣ

Δεν υπάρχει διεθνής ομοφωνία για τον ορισμό της νόσου. Ο όρος οξεία βρογχιολίτιδα χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα σύνδρομο ιογενούς λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος που στην τυπική του μορφή χαρακτηρίζεται από πρόδρομα συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό, τα οποία ακολουθούνται από αναπνευστική δυσχέρεια, διάχυτους λεπτούς τρίζοντες και/ή συρίττοντες ακροαστικούς ήχους και υποξαιμία.

Η μέγιστη επίπτωση της νόσου είναι μεταξύ 3 και 6 μηνών, ενώ το 95% των εισαγωγών αφορά σε βρέφη μικρότερα του ενός έτους. Η πλειονότητα των ειδικών συμφωνεί πως ο όρος οξεία βρογχιολίτιδα θα πρέπει να χρησιμοποιείται για το πρώτο επεισόδιο του κλινικού συνδρόμου με τα χαρακτηριστικά που προαναφέρθηκαν.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) είναι το συχνότερο αίτιο οξείας βρογχιολίτιδας. Ο ιός προκαλεί ετήσιες επιδημίες κατά τους ψυχρούς μήνες (Οκτώβριος – Ιούνιος, με κορύφωση μεταξύ Ιανουαρίου και Μαρτίου στο Βόρειο Ημισφαίριο). Η μετάδοση γίνεται κυρίως με τα χέρια και με μολυσμένα αντικείμενα και συνεχίζεται για 2-3 εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Προσβάλλονται όλες οι ηλικίες αλλά τα βρέφη εκδηλώνουν βαρύτερη νόσο. Το σύνολο των παιδιών θα έχει νοσήσει έως την ηλικία των 4-5 ετών, με το 50% να έχει νοσήσει από RSV λοίμωξη τουλάχιστον 2 φορές. Η βαρύτητα της νόσου είναι μεγαλύτερη κατά την πρωτολοίμωξη.

Ένα ποσοστό περιστατικών οξείας βρογχιολίτιδας οφείλεται σε άλλους ιούς όπως ο ρινοϊός, ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός, ο ανθρώπινος ιός boca, οι ιοί της παραγρίπης και οι ιοί της γρίπης Α και Β. Βρέφη με συνδυασμένη λοίμωξη (RSV + άλλος ιός) φαίνεται ότι εκδηλώνουν βαρύτερη νόσο.

Η οξεία βρογχιολίτιδα χαρακτηρίζεται από διάσπαρτη και ανομοιογενή απόφραξη των βρογχιολίων που οφείλεται σε οίδημα του τοιχώματός τους και σε συσώρευση βλέννης, κυτταρικών συγκριμάτων και ινικής στον αυλό τους. Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις των βρογχιολίων οδηγούν σε: α) ατελεκτασία περιοχών του πνευμονικού παρεγχύματος και υπερδιάταση άλλων, με αποτέλεσμα διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης και υποξαιμία και β) διαταραχή της μηχανικής του πνεύμονα (αύξηση υπολειπόμενης λειτουργικής χωρητικότητας και αντιστάσεων αεραγωγών, ελάττωση δυναμικής διατασιμότητας) με αποτέλεσμα την αύξηση του έργου της αναπνοής. Η παθογένεια της νόσου φαίνεται ότι καθορίζεται κυρίως από την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή, ενώ η αντισωματική απάντηση στον RSV δεν παρέχει ικανοποιητική προστασία από επαναλοίμωξη με αποτέλεσμα επανειλημμένες λοιμώξεις σε όλη τη διάρκεια της ζωής.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της οξείας βρογχιολίτιδας είναι κλινική. Στην τυπική της μορφή η νόσος εκδηλώνεται αρχικά με συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα που ακολουθούνται από αναπνευστική δυσχέρεια (ταχύπνοια, εισολκές), σημεία απόφραξης περιφερικών αεραγωγών (παράταση εκπνοής, υπερδιάταση θώρακα), διάχυτους λεπτούς τρίζοντες και/ή συρίττοντες, ανησυχία, μειωμένη σίτιση και πυρετό που συνήθως δεν ξεπερνά τους 39°C. Τα συμπτώματα διαρκούν κατά μέσο όρο 12-15 ημέρες. Πάντως, το 25% των ασθενών θα

παρουσιάζουν βήχα και μετά την τρίτη εβδομάδα από την έναρξη της νόσου.

Οι άπνοιες αποτελούν συχνή εκδήλωση της οξείας βρογχιολίτιδας στα πρόωρα βρέφη, στα βρέφη ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών και σε εκείνα με χρόνια πνευμονοπάθεια. Στα νεογνά, η νόσος δεν είναι συχνή ενώ η κλινική της εικόνα είναι συνήθως άτυπη (άπνοιες, εικόνα σηψαιμίας). Η μικροβιακή επιλοίμωξη είναι σπάνια. Οξεία μέση ωτίτιδα μπορεί να ανευρεθεί στο 50% των περιπτώσεων βρογχιολίτιδας από RSV.

Η μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο με το παλμικό οξύμετρο (SpO_2) αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση και παρακολούθηση της οξυγόνωσης στα βρέφη με βρογχιολίτιδα. Το όριο του 92% προτείνεται για τη λήψη της απόφασης εισαγωγής, ενώ για τιμές SpO_2 μεταξύ 93 και 94% η απόφαση αυτή πρέπει να εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπόψη και την κλινική εικόνα.

Η ακτινογραφία θώρακα συνιστάται όταν: α) η νόσος είναι σοβαρή ή εξαιρετικά σοβαρή, β) η νόσος είναι ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, αλλά υπάρχει ιστορικό καρδιοπάθειας, χρόνιας πνευμονοπάθειας, ανοσοανεπάρκειας ή υποψία μυοκαρδίτιδας, γ) συντρέχουν λόγοι που καθιστούν το επεισόδιο άτυπο, όπως πυρετός $>39-40^\circ\text{C}$, απουσία πρόδρομων συμπτωμάτων από το ανώτερο αναπνευστικό, συχνές υποτροπές και δ) η κατάσταση του βρέφους εμφανίζει αδικαιολόγητη επιμονή της κλινικής εικόνας, απρόβλεπτη επιδείνωση ή πιθανολογείται εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

Η γενική εξέταση αίματος, ο βιοχημικός έλεγχος και οι καλλιέργειες (αίματος, ούρων, ΕΝΥ) δεν αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας. Η ειδική αιτιολογική διάγνωση κρίνεται ως επιθυμητή (ιδιαίτερα στα νοσηλευτικά ιδρύματα αναφοράς), δεν είναι όμως απαραίτητη και σπάνια επηρεάζει τις κλινικές αποφάσεις.

Το προσεκτικό ιστορικό, η φυσική εξέταση και η ακτινογραφία θώρακα συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση της οξείας βρογχιολίτιδας (ιδιαίτερα των μη τυπικών μορφών) από άλλες παθήσεις. Η διάκριση της οξείας βρογχιολίτιδας από τον ιογενή συριγμό και την πρώτη εκδήλωση άσθματος δεν είναι πάντοτε εφικτή. Επίσης, δεν είναι πάντοτε σαφής η διάκριση μεταξύ οξείας βρογχιολίτιδας και πνευμονίας.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Η βαρύτητα της νόσου (ήπια, μέτρια, σοβαρή ή εξαιρετικά σοβαρή) καθορίζεται με βάση την αναπνευστική συχνότητα, την ύπαρξη αναπνευστικής δυσχέρειας, τα ακροαστικά ευρήματα, την καρδιακή συχνότητα, τη γενική κλινική κατάσταση, την ικανότητα λήψης υγρών και τον SpO_2 .

Στους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση σοβαρής νόσου περιλαμβάνονται η ηλικία κάτω των 2 μηνών, η προωρότητα, οι συγγενείς καρδιοπάθειες, η χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας, οι συγγενείς διαμαρτίες του αναπνευστικού, οι ανοσοανεπάρκειες καθώς και τα μεταβολικά και νευρομυϊκά νοσήματα.

Η απόφαση εισαγωγής στο νοσοκομείο λαμβάνεται με βάση τη βαρύτητα της νόσου και την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου. Συνιστάται εισαγωγή στο Νοσοκομείο των βρεφών με: α) σοβαρή ή εξαιρετικά σοβαρή οξεία βρογχιολίτιδα ασχέτως παραγόντων κινδύνου, β) μέτρια βρογχιολίτιδα και τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου, και γ) μέτρια βρογχιολίτιδα χωρίς παράγοντες κινδύνου για τα οποία συντρέχουν σοβαροί κοινωνικοοικονομικοί λόγοι.

ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η αρχική εξωνοσοκομειακή προσέγγιση θα πρέπει να περιορίζεται στην εκτίμηση της βαρύτητας, στην προσεκτική κλινική παρακολούθηση και στην εκπαίδευση των γονέων για την απομάκρυνση των εκκρίσεων από το ανώτερο αναπνευστικό και την εξασφάλιση επαρκούς σίτισης. Δεν συνιστάται η χορήγηση οποιουδήποτε φαρμάκου (πέραν των αντιπυρετικών).

Τα περιστατικά ήπιας βρογχιολίτιδας ή εκείνα με νόσο μέτριας βαρύτητας χωρίς παράγοντες κινδύνου, μπορούν και πρέπει να αντιμετωπίζονται στο σπίτι. Τα βρέφη με βαρύτερη νόσο ή εκείνα που παρουσιάζουν επιδείνωση της κλινικής εικόνας θα πρέπει να παραπέμπονται έγκαιρα στο Νοσοκομείο.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Γενικά

Η τακτική κλινική εκτίμηση (επίπεδο εγρήγορσης, θερμοκρασία, καρδιακός ρυθμός, αναπνευστική συχνότητα, συμμετοχή επικουρικών αναπνευστικών μυών, στηθακουστικά ευρήματα) αποτελεί το θεμέλιο της αντιμετώπισης του βρέφους με οξεία βρογχιολίτιδα στο Νοσοκομείο. Η παλμική οξυμετρία αποτελεί την πλέον αξιόπιστη παρακλινική μέθοδο παρακολούθησης της νόσου. Η διαλείπουσα αλλά τακτική μέτρηση του SpO_2 προτιμάται από τη συνεχή παρακολούθηση κατά τη νοσηλεία εκτός Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας (ΜΕΘ).

Η χορήγηση οξυγόνου με έλεγχο του SpO_2 είναι θεμελιώδης για την αντιμετώπιση της υποξαιμίας. Η χορήγηση του οξυγόνου μπορεί να γίνει με καλύπτρα κεφαλής, με ρινικούς σωληνίσκους, με ρινοφαρυγγικό καθετήρα ή με προσωπίδα και πρέπει να αποσκοπεί στη διατήρηση του $SpO_2 > 94\%$. Προς το παρόν συνιστάται η χρησιμοποίηση εκείνης της τεχνικής με την οποία είναι περισσότερο εξοικειωμένο το προσωπικό του κάθε κέντρου.

Σε βρέφη με ήπια ή μέτρια βρογχιολίτιδα η σίτιση από το στόμα δεν πρέπει να διακόπτεται. Η σίτιση με ρινογαστρικό καθετήρα και η παρεντερική χορήγηση υγρών αποτελούν δόκιμες εναλλακτικές λύσεις στα βρέφη με βαρύτερη νόσο. Η επιλογή καθορίζεται από την πρακτική της κάθε κλινικής. Το έλλειμμα υγρών πρέπει να διορθώνεται προσεκτικά και να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην υπερβαίνονται τα υγρά συντήρησης.

Οι χειρισμοί πρέπει να είναι ήπιοι και να περιορίζονται στο ελάχιστο. Η προσεκτική αναρρόφηση των ρινικών εκκρίσεων (συνήθως μετά από χορήγηση ρινικών σταγόνων φυσιολογικού ορού) αποτελεί βασική συνιστώσα της φροντίδας του πάσχοντος βρέφους. Αν και συνιστάται να πραγματοποιείται κυρίως πριν από τη σίτιση ή τη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων, η συχνότητα πρέπει να καθορίζεται από τις ανάγκες του κάθε βρέφους. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου πρέπει να εκτιμάται κλινικά και με παλμική οξυμετρία. Η φυσικοθεραπεία δε συνιστάται σε βρέφη που δε χρειάζονται εντατική νοσηλεία.

Φαρμακευτική αγωγή

Η χορήγηση εισπνεόμενων ή *per os* β_2 -αγωνιστών δεν συνιστάται ως θεραπεία ρουτίνας στην οξεία βρογχιολίτιδα. Εισπνεόμενοι β_2 -αγωνιστές μπορούν να χορηγηθούν δοκιμαστικά στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) και σε επιλεγμένους ασθενείς, όπως σε βρέφη > 9 μηνών ή σε βρέφη με ιστορικό εκζέματος ή οικογενειακό ιστορικό ατοπίας. Η χορήγηση μπορεί να επαναληφθεί μόνο εάν διαπιστωθούν αντικειμενικά στοιχεία βελτίωσης, ενώ επί

μη ανταπόκρισης η επαναχορήγηση δεν έχει νόημα. Η προτεινόμενη δόση είναι 2,5 mg σαλβουταμόλης με νεφελοποιητή.

Η χορήγηση νεφελοποιημένης αδρεναλίνης (ή ρακεμικής επινεφρίνης) δεν συνιστάται ως θεραπεία ρουτίνας για την αντιμετώπιση βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα. Η χρήση της μπορεί αρχικά να δοκιμασθεί στο ΤΕΠ (προτεινόμενη δόση 3 mg) στην προσπάθεια να αποφευχθεί η εισαγωγή στο Νοσοκομείο. Ωστόσο, δεν έχει θέση στην αντιμετώπιση των νοσηλευόμενων βρεφών.

Τα υπάρχοντα δεδομένα δε συνηγορούν στη χρήση του βρωμιούχου ιπρατροπίου, ενώ η αποτελεσματικότητα των μεθυλξανθινών (αμινοφυλλίνης ή θεοφυλλίνης) δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Παρά τα θετικά ευρήματα σειράς μελετών, η χρησιμοποίηση υπερτονικού διαλύματος NaCl στην οξεία βρογχιολίτιδα δε διαθέτει προς το παρόν επαρκή τεκμηρίωση και δεν μπορεί να συσταθεί ως θεραπεία ρουτίνας. Μπορεί να χορηγηθεί επιλεκτικά κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού. Ο αναγκαίος όγκος και η τονικότητα του διαλύματος δεν έχουν διευκρινισθεί.

Τα συστηματικά και τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή δεν έχουν θέση ως θεραπεία ρουτίνας στην αντιμετώπιση των βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα ανεξαρτήτως επιπέδου φροντίδας (στο σπίτι, στο ΤΕΠ ή σε νοσηλευόμενα βρέφη).

Η χορήγηση αντιβιοτικών δεν συνιστάται σε βρέφη με τυπική οξεία βρογχιολίτιδα ανεξαρτήτως επιπέδου νοσηλείας. Η χρήση τους πρέπει να εξετάζεται μετά από κατάλληλη διερεύνηση σε βρέφη κάτω των 2 μηνών με πυρετό και σε όλα τα βρέφη με υποψία βακτηριακής λοίμωξης.

Η αποτελεσματικότητα της μοντελουκάστης δεν έχει επιβεβαιωθεί, επομένως δεν συνιστάται η χρήση της για την αντιμετώπιση της οξείας νόσου ή για την πρόληψη των μεταβρογχιολιτιδικών συμπτωμάτων.

Η χρήση αντιβηχικών, αποχρεμπτικών και αποσυμφορητικών δεν έχει θέση στην αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας.

Η αποτελεσματικότητα τόσο της ριμπαβιρίνης, όσο και της ειδικής ανοσοσφαιρίνης δεν έχει επιβεβαιωθεί. Η χρήση τους περιορίζεται σε επιλεγμένα περιστατικά με ανοσοκαταστολή.

Εντατική νοσηλεία

Ο αριθμός των βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα που θα χρειασθεί εντατικότερη νοσηλεία είναι μικρός και μπορεί να περιοριστεί ακόμα περισσότερο με την εφαρμογή καλής υποστηρικτικής θεραπείας. Συνιστάται η έγκαιρη ενημέρωση ή και εμπλοκή των γιατρών της ΜΕΘ παιδών στην αντιμετώπιση βρεφών με σοβαρή και εξαιρετικά σοβαρή νόσο. Οι διαρκείς εξελίξεις στον επεμβατικό και μη επεμβατικό αερισμό έχουν συμβάλει στην περαιτέρω ελάττωση της θνητότητας από την οξεία βρογχιολίτιδα και τις επιπλοκές της.

Επιστροφή στο σπίτι

Η επιστροφή στο σπίτι είναι δυνατή όταν: α) η αναπνευστική δυσχέρεια έχει βελτιωθεί, β) ο SpO₂ παραμένει σταθερά >94% σε ατμοσφαιρικό οξυγόνο, γ) το βρέφος προσλαμβάνει από το στόμα >75% των συνήθων αναγκών του σε υγρά, και δ) οι γονείς έχουν εκπαιδευτεί στη φροντίδα του αναρρωνύοντος βρέφους.

ΠΡΟΛΗΨΗ – ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Το σχολαστικό πλύσιμο των χεριών αποτελεί το σημαντικότερο μέτρο για τον περιορισμό της διασποράς του RSV. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας συνιστάται να απομονώνεται ο ασθενής σε δικό του δωμάτιο ή εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, οι ασθενείς να ομαδοποιούνται στο ίδιο δωμάτιο και να τηρούνται οι αποστάσεις ασφαλείας ανάμεσα στις κούνιες των βρεφών. Επίσης, το επισκεπτήριο σε άτομα με λοίμωξη του αναπνευστικού θα πρέπει να απαγορεύεται.

Το ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RSV (palivizumab) χρησιμοποιείται για την προφύλαξη των βρεφών υψηλού κινδύνου από σοβαρή οξεία βρογχιολίτιδα. Συνιστάται η απόφαση για τη χορήγηση προφύλαξης να λαμβάνεται σε συνεργασία με τον εξειδικευμένο παιδίατρο. Η χρήση υπεράνοσης γ-σφαιρίνης έναντι του RSV είναι πλέον εξαιρετικά περιορισμένη.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3

ΘΕΣΗ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΛΑΡΥΓΓΟΤΡΑΧΕΙΟ- ΒΡΟΓΧΙΤΙΔΑΣ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Η οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα είναι ιογενής λοίμωξη του λάρυγγα, της τραχείας και των βρόγχων που χαρακτηρίζεται από υλακώδη βήχα, βράγχος φωνής, εισπνευστικό σιγμό και σε σοβαρές περιπτώσεις αυξημένο έργο αναπνοής κυρίως κατά την εισπνοή. Αφορά σε παιδιά >6 μηνών, συνήθως προσχολικής ηλικίας, και τις περισσότερες φορές προηγούνται ρινικά συμπτώματα. Το χαρακτηριστικό οίδημα που συνοδεύει τη λοίμωξη αφορά κατά κύριο λόγο στην υπογλωττιδική μοίρα του λάρυγγα. Ο όρος «τραχειοβρογχίτιδα» υποδηλώνει ότι η ιογενής φλεγμονή μπορεί να επεκτείνεται στο βλεννογόνο της τραχείας και των βρόγχων με αποτέλεσμα την πρόσθετη παρουσία παράτασης εκπνοής και εκπνευστικού συριγμού κατά την ακρόαση του θώρακα.

Ο όρος croup, που χρησιμοποιείται στη διεθνή βιβλιογραφία, περιλαμβάνει και τη «σπασμωδική λαρυγγίτιδα», η οποία υποτροπιάζει αλλά δε διακρίνεται σαφώς από την οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα, ενώ η αντιμετώπιση των δύο δε διαφέρει.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι συχνότεροι λοιμογόνοι παράγοντες είναι οι ιοί της παραϊνφλουένζας (τύπου 1, 2 ή 3). Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να ευθύνονται ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, οι ιοί της γρίπης (συμπεριλαμβανομένου του H1N1), οι αδενοϊοί και ο ιός της ιλαράς, ενώ σπανιότερα ανιχνεύεται και ο ανθρώπιος κοροναϊός NL63.

Η απόφραξη λόγω οιδήματος της υπογλωττιδικής μοίρας του λάρυγγα, σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να προκαλέσει ελάττωση του κυψελιδικού αερισμού. Συνεπώς, στις περιπτώσεις αυτές πρωτίστως επηρεάζεται η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα, ενώ, σύμφωνα με την εξίσωση των κυψελιδικών αερίων, ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο συνήθως παραμένει ανεπηρέαστος. Η προσβολή των περιφερικών αεραγωγών (τμηματικών-υποτμηματικών βρόγχων και βρογχιολίων), δηλαδή η συνοδός τραχειοβρογχίτιδα, οδηγεί σε διαταραχή της σχέσης κυψελιδικού αερισμού-αιμάτωσης και συνεπώς σε υποξαιμία.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σκοπός της κλινικής εξέτασης είναι η αναγνώριση των σημείων που υποδηλώνουν το επίπεδο απόφραξης του αεραγωγού. Είναι προτιμότερο η εξέταση του μικρού ασθενούς να γίνεται στην αγκαλιά του γονιού, ώστε να αποφευχθεί, κατά το δυνατόν, κάθε αναστάτωση που θα τον επιδεινώσει. Εκτιμάται το χρώμα του δέρματος και των βλεννογόνων (κυάνωση ή ωχρότητα), το επίπεδο συνείδησης (υπνηλία, λήθαργος, ευερεθιστότητα, υπερδιέγερση), η αναπνευστική συχνότητα, ο χαρακτήρας της θορυβώδους αναπνοής (σιγμός ή συριγμός, εισπνευστικός ή/και εκπνευστικός), η διάρκεια και η έντασή του. Επίσης, προσδιορίζεται εάν είναι ακουστός μόνο κατά το κλάμα ή και στην ηρεμία. Ελέγχεται αν υπάρχουν εισολκές της σφαγής και των μεσοπλευρίων διαστημάτων ή αναπέταση των ρινικών πτερυγίων. Τέλος, γίνεται ακρόαση με το στηθοσκόπιο και δίνεται έμφαση στην είσοδο του αέρα στους πνεύμονες. Η εξέταση του στοματοφάρυγγα με γλωσσοπίεστρο συνήθως δεν αποτελεί πρόβλημα. Ωστόσο, Εάν ο ασθενής εμφανίζει αυξημένο έργο αναπνοής, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης ή υπάρχει υποψία επιγλωττίτιδας, αυτή πρέπει να παραλείπεται.

Ο ακτινολογικός έλεγχος του ανώτερου αεραγωγού δεν περιλαμβάνεται στη διαγνω-

στική διερεύνηση της ιογενούς λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας, ενώ η παλμική οξυμετρία δεν είναι ευαίσθητος δείκτης της υπογλωττιδικής απόφραξης (παρά μόνο της περιφερικότερης προσβολής του τραχειοβρογχικού δένδρου (τραχειοβρογχίτιδας). Η γενική αίματος και ο βιοχημικός έλεγχος δεν αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας. Η βρογχοσκόπηση γενικά δεν ενδείκνυται κατά την οξεία φάση της νόσου. Μετά την αποδρομή της οξείας φάσης, η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση μπορεί να συμβάλει στην ανίχνευση υποκείμενων ανατομικών βλαβών σε επιλεγμένα περιστατικά με ύποπτο ιστορικό

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα στην πλειονότητα των περιπτώσεων έχει καλή πρόγνωση. Το παιδί με συμπτώματα οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας πρέπει να εξετάζεται από τον παιδίατρο και να μην αντιμετωπίζεται με τηλεφωνικές οδηγίες. Δε συνιστάται η χορήγηση υδρατμών. Η νόσος ταξινομείται σε τέσσερα επίπεδα βαρύτητας με βάση την αρχική συμπτωματολογία και την πρόγνωση και αντιμετωπίζεται αναλόγως:

A. Ήπιο croup (διαλείπων ή συνεχής εισπνευστικός σιγμός χωρίς εισολκές μεσοπλευρίων διαστημάτων σε ηρεμία πριν από τη χορήγηση οποιασδήποτε αγωγής)

- Πιθανή έκθεση σε ψυχρό ατμοσφαιρικό αέρα από τους γονείς στο σπίτι μόνο σε περίπτωση ήπιων συμπτωμάτων (η χρήση του μέτρου αυτού δε θα πρέπει να καθυστερεί την προσέλευση του παιδιού στο Παιδιατρικό Ιατρείο ή στο ΤΕΠ).
- Χορήγηση εφάπαξ δόσης δεξαμεθαζόνης 0,15 mg/kg (PO, IM, IV). Εναλλακτικά, χορήγηση 2 mg βουδεσονίδης με νεφελοποιητή.
- Δε συνιστάται η χορήγηση εισπνεόμενης αδρεναλίνης.
- Ανάλογα με την περίπτωση, παρακολούθηση στο Ιατρείο μέχρι 2 ώρες.

B. Μέτριο croup (επίμονος εισπνευστικός σιγμός σε ηρεμία και εισολκές μεσοπλευρίων σε διαστημάτων σε ηρεμία πριν από τη χορήγηση οποιασδήποτε αγωγής)

- Δεν πρέπει να εξετάζεται η στοματοφαρυγγική κοιλότητα ενόσω το παιδί εμφανίζει αυξημένο έργο αναπνοής ή σημαντική διέγερση.
- 3 mL διαλύματος αδρεναλίνης (1:1000) με νεφελοποίηση για παιδιά ≤5 ετών και 5 mL για >5 ετών. Η δόση μπορεί να επαναληφθεί μετά 1-2 ώρες εάν τα σημεία αυξημένου έργου αναπνοής επιμένουν. Η νεφελοποιημένη αδρεναλίνη είναι φάρμακό αυστηρά για νοσοκομειακή χρήση.
- Εφάπαξ δόση δεξαμεθαζόνης 0,30 mg/kg.
- Εναλλακτικά, επί αδυναμίας λήψης per os κορτικοστεροειδούς, χορήγηση 2 mg νεφελοποιημένης βουδεσονίδης.
- Εισαγωγή στο Νοσοκομείο για παρακολούθηση ή επιστροφή στο σπίτι υπό προϋποθέσεις.

Γ. Σοβαρό croup (διέγερση ή εξάντληση, σιγμός σε ηρεμία, έντονες εισολκές, σημαντική ταχυκαρδία, ταχύπνοια που προκαλεί αδυναμία ομιλίας ή λήψης τροφής, ωχρότητα, ελαττωμένος μυϊκός τόνος)

- Δεν πρέπει να εξετάζεται η στοματοφαρυγγική κοιλότητα ενόσω το παιδί εμφανίζει αυξημένο έργο αναπνοής ή σημαντική διέγερση
- Χορήγηση οξυγόνου σύμφωνα με τις ανάγκες.
- 3 mL διαλύματος αδρεναλίνης (1:1000) με νεφελοποίηση κάθε 1 ώρα ή και συχνότερα εάν χρειασθεί. Η συχνή και επαναλαμβανόμενη χορήγηση αδρεναλίνης με νεφελοποίηση πρέπει να συνοδεύεται από συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση.

- Εφάπαξ δόση δεξαμεθαζόνης 0,6 mg/kg.
- Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα της νεφελοποιημένης βουδεσονίδης.
- Ο ασθενής πρέπει να μεταφέρεται πάντοτε στο Νοσοκομείο με ασθενοφόρο.
- Εισαγωγή στο Νοσοκομείο και παρακολούθηση σε ΜΕΘ.

Δ. Απειλητικό για τη ζωή croup (έντονες εισολκές, σημαντική αύξηση του καρδιακού ρυθμού ή βραδυκαρδία, φτωχή αναπνευστική προσπάθεια, ιδιαίτερα μειωμένη είσοδος αέρα, κυάνωση).

- Σε όλους τους ασθενείς της ομάδας αυτής απαιτείται άμεση ενδοτραχειακή διασωλήνωση και νοσηλεία στη ΜΕΘ, όπου παρέχεται εξειδικευμένη φροντίδα. Η πραγματοποίηση της διασωλήνωσης αποφασίζεται όταν παρά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων αδρεναλίνης με νεφελοποίηση διαπιστώνονται:
 - Προοδευτικά ελαττούμενη μετακίνηση αέρα κα τά την ακρόαση του θώρακα,
 - Αυξανόμενη συχνότητα αναπνοών και έντασης εισολκών μεσοπλευρίων διαστημάτων ή μειούμενη συχνότητα αναπνοών με σημεία εξάντλησης,
 - Εμφάνιση κυάνωσης, βραδυκαρδίας, σημαντικής διέγερσης ή ελάττωσης του επιπέδου συνείδησης.
- Οι βασικοί άξονες της αγωγής δε διαφέρουν από εκείνους του σοβαρού croup.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΠΑΝΟΔΟΥ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Ενδείξεις επανόδου στο σπίτι μετά την αντιμετώπιση στο ΤΕΠ

- Έχει λάβει μία τουλάχιστον δόση κορτικοστεροειδούς.
- Παρέμεινε στο ΤΕΠ για τουλάχιστον 2 ώρες εφόσον δε χορηγήθηκε αδρεναλίνη με νεφελοποίηση ή για 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση αδρεναλίνης (είναι πιθανή η επιδείνωση της κλινικής εικόνας στο προ αγωγής επίπεδο βαρύτητας).
- Δεν παρουσιάζει αυξημένο έργο αναπνοής (ταχύπνοια και εισολκές μεσοπλευρίων διαστημάτων) ή σιγμό σε ηρεμία, ενώ η μετακίνηση αέρα κατά την ακρόαση είναι φυσιολογική.
- Δεν υπάρχουν άλλες ενδείξεις για παραμονή στο Νοσοκομείο (π.χ. τοξική εμφάνιση, σημεία αφυδάτωσης).
- Οι γονείς έχουν τη δυνατότητα να μεταφέρουν άμεσα το παιδί στο Νοσοκομείο εάν τα συμπτώματα επανεμφανισθούν και το παιδί μπορεί το επόμενο 24ωρο να εξετασθεί από τον παιδίατρο του ή στα τακτικά ιατρεία της νοσηλευτικής μονάδας.

Ενδείξεις νοσηλείας στο Νοσοκομείο

- Εμφάνιση στο ΤΕΠ με σημεία σοβαρής απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, όπως ανησυχία, ελαττωμένο επίπεδο συνείδησης, εξάντληση, ταχύπνοια, εισπνευστικό σιγμό σε ηρεμία και εισολκές μεσοπλευρίων διαστημάτων.
- Καμία κλινική ανταπόκριση στην αδρεναλίνη με νεφελοποίηση 30 λεπτά μετά τη χορήγησή της.
- Βαθμιαία επιδείνωση της κλινικής εικόνας κατά την παραμονή στο ΤΕΠ και ανάγκη χορήγησης περισσότερων της μιας δόσεων νεφελοποιημένης αδρεναλίνης.
- Επιμονή συμπτωμάτων και σημείων απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, όπως

ταχύπνοιας, εισπνευστικού σιγμού σε ηρεμία, εισολκών μεσοπλευρίων διαστημάτων και ελαττωμένης μετακίνησης αέρα κατά την ακρόαση, παρά τη χορήγηση μιας δόσης εισπνεόμενης αδρεναλίνης και μιας δόσης κορτικοστεροειδούς.

- Σημεία ενδεικτικά νοσολογικής οντότητας σοβαρότερης από οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα (επιγλωττίτιδα, βακτηριακή τραχειίτιδα, περιαμυγδαλικό απόστημα, οπισθοφαρυγγικό απόστημα), όπως υψηλός πυρετός και τοξική εμφάνιση.
- Εικόνα λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας σε βρέφος <6 μηνών.
- Άλλοι λόγοι εισαγωγής (αδυναμία των γονέων να μεταφέρουν άμεσα το παιδί στο Νοσοκομείο επί υποτροπής των συμπτωμάτων, αφυδάτωση, αδυναμία λήψης υγρών κ.λπ.).
- Σε αρκετές νοσηλευτικές μονάδες τόσο στην Ελλάδα όσο και το εξωτερικό, η χορήγηση αδρεναλίνης με νεφελοποίηση στο ΤΕΠ εξαιτίας της παρουσίας εισολκών μεσοπλευρίων διαστημάτων αποτελεί ένδειξη για νοσηλεία και παρακολούθηση του παιδιού στο Νοσοκομείο.

Προϋποθέσεις επανόδου στο σπίτι μετά από νοσηλεία

- Φυσιολογική συχνότητα αναπνοών και μετακίνηση αέρα κατά την ακρόαση του θώρακα.
- Απουσία συνεχούς εισπνευστικού σιγμού σε ηρεμία.
- Κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο $\geq 95\%$.
- Απουσία υψηλού πυρετού και δυνατότητα λήψης υγρών από το στόμα.
- Δυνατότητα των γονέων να μεταφέρουν άμεσα το παιδί στο Νοσοκομείο επί υποτροπής των συμπτωμάτων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4

**ΘΕΣΗ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ
ΤΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιλογή της χορήγησης φαρμάκων μέσω της αναπνευστικής οδού για παθήσεις των αεραγωγών παρουσιάζει σημαντικά κλινικά πλεονεκτήματα. Επιταχύνει την έναρξη του θεραπευτικού αποτελέσματος και βελτιώνει σημαντικά το θεραπευτικό δείκτη λόγω της υψηλής συγκέντρωσης που επιτυγχάνεται τοπικά, παρά την ελάττωση της χορηγούμενης δόσης ενώ ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων.

Στις συσκευές που διατίθενται για την μεταφορά φαρμάκων στο τραχειοβρογχικό δένδρο περιλαμβάνονται:

- 1) Η *δοσιμετρική συσκευή πολλαπλών σταθερών δόσεων αεροζόλης υπό πίεση (pressurized metered dose inhaler, pMDI)* όπου η απαιτούμενη ενέργεια για τη δημιουργία του εκνεφώματος προέρχεται από το συμπιεσμένο προωθητικό αέριο της συσκευής ή εκείνη που ενεργοποιείται με την εισπνοή (*breath-actuated pMDI, BA-pMDI*).
- 2) Η *συσκευή ξηράς σκόνης (dry powder inhaler, DPI)*, όπου η απαιτούμενη ενέργεια παρέχεται από την εισπνευστική προσπάθεια του ασθενούς.
- 3) Ο *νεφελοποιητής (nebulizer)*, όπου η απαιτούμενη ενέργεια προκύπτει από την υψηλή ροή αέρα ή οξυγόνου.

ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΩΝ

Το *αερολύμα* είναι ένα σύνολο σωματιδίων που αιωρείται λόγω χαμηλής τελικής ταχύτητας εναπόθεσης. Η ταχύτητα εξαρτάται από το μέγεθος και την πυκνότητα των σωματιδίων. Το μέγεθος των σωματιδίων του αερολύματος ποικίλει και εκφράζεται μέσω της *διάμεσης αεροδυναμικής διαμέτρου μάζας (MMAD)*. Η κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων του αερολύματος εκφράζεται από τη *γεωμετρική σταθερά απόκλιση*. Όσο μεγαλύτερη είναι η γεωμετρική σταθερά απόκλιση ενός αερολύματος, τόσο μικρότερο είναι το ποσοστό των σωματιδίων που έχει το κατάλληλο μέγεθος για να φτάσει στο κατώτερο αναπνευστικό. Κατάλληλο μέγεθος θεωρείται αυτό που η MMAD είναι 0,5-5 μm .

Τα σωματίδια του αερολύματος, ανάλογα με το μέγεθός τους, μεταφέρονται στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα με διαφορετικούς τρόπους.

- 1) Τα μεγαλύτερα ($\geq 5 \mu\text{m}$) συνήθως παγιδεύονται στο στοματοφάρυγγα λόγω ενσφύνωσης από την αδράνεια που τα εμποδίζει να ακολουθήσουν το ρεύμα του εισπνεόμενου αέρα στην πορεία του προς τους κατώτερους αεραγωγούς. Το ποσοστό εναπόθεσης των σωματιδίων στο στοματοφάρυγγα εξαρτάται από το μέγεθός τους και την εισπνευστική ροή.
- 2) Τα σωματίδια πολύ μικρής διαμέτρου ($\leq 1 \mu\text{m}$) μεταφέρονται μέσω διάχυσης, παραμένουν αιωρούμενα επί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και εναποτίθενται τυχαία στον αναπνευστικό βλεννογόνο. Σημαντικό ποσοστό από τα πολύ μικρά δεν εναποτίθεται ούτε στους περιφερικούς αεραγωγούς και αποβάλλεται με την εκπνοή.
- 3) Τα σωματίδια με MMAD από 1-5 μm έχουν αυξημένη πιθανότητα να φτάσουν και να εναποτεθούν στο κατώτερο αναπνευστικό μέσω καθίζησης. Το ποσοστό εναπόθεσης αυξάνεται όταν ο ασθενής «κρατήσει την αναπνοή του» για μερικά δευτερόλεπτα, δι-αδικασία συνήθως ανέφικτη σε παιδιά προσχολικής ηλικίας. Με την καθυστέρηση της εκπνοής διατίθεται περισσότερος χρόνος στα σωματίδια του αερολύματος να εναποτεθούν λόγω καθίζησης ή επαφής με τον αναπνευστικό βλεννογόνο.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΛΟΓΩ ΗΛΙΚΙΑΣ

Δεν είναι όλες οι συσκευές κατάλληλες για όλους τους ασθενείς. Η σωστή χρήση κάθε συσκευής απαιτεί διαφορετικά βήματα και συγκεκριμένη τεχνική, που απαιτεί άλλοτε άλλο επίπεδο ωριμότητας και συνεργασίας εκ μέρους του παιδιού, και επομένως η επιλογή εξαρτάται από την ηλικία.

Η χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων σε βρέφη και μικρά παιδιά παρουσιάζει επιπλέον δυσκολίες. Πέραν του επιπέδου συνεργασίας, οι διαφορές στην ανατομία και τη φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος σε σχέση με τους ενηλίκους μειώνουν την εναπόθεση των εισπνεόμενων φαρμάκων στον πνεύμονα. Τα βρέφη έχουν ρινική αναπνοή, και αναπτύσσουν υψηλότερες εισπνευστικές ροές (κλάμα, αναπνευστική δυσχέρεια) με αποτέλεσμα την παγίδευση μεγαλύτερου ποσοστού αερολύματος στον ανώτερο αεραγωγό.

Τα βρέφη και τα νήπια έχουν επίσης μικρότερο αριθμό κυψελίδων και λιγότερες γενεές αεραγωγών με μικρότερη διάμετρο συγκριτικά με τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενηλίκους. Μείωση της εναπόθεσης του φαρμάκου στην περιφέρεια του πνεύμονα επιφέρουν επίσης οι λειτουργικές ιδιαιτερότητες της ηλικιακής ομάδας, όπως είναι η μικρότερη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου, η αυξημένη συχνότητα των αναπνοών, οι υψηλές εισπνευστικές ροές και ο μικρότερος αναπνεόμενος όγκος. Τέλος, περαιτέρω ελάττωση της εναπόθεσης προκύπτει από την αδυναμία των μικρών παιδιών να συνεργαστούν ώστε να κρατήσουν την αναπνοή τους μετά την εισπνοή του αερολύματος.

Το κλάμα επηρεάζει αρνητικά τη μεταφορά του φαρμάκου γιατί συνδυάζεται με στροβιλώδη ροή του αέρα και οδηγεί σε 3-6 φορές χαμηλότερο ποσοστό εναπόθεσης των σωματιδίων του αερολύματος στον πνεύμονα, ενώ αυξάνεται η εναπόθεση στον στοματοφάρυγγα και τελικά στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Η χορήγηση εισπνοών σε βρέφη και νήπια κρατώντας τη μάσκα του αεροθαλάμου ή του νεφελοποιητή σε απόσταση από το πρόσωπο μειώνει εντυπωσιακά την εναπόθεση και δε συνιστάται.

ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Οι συσκευές **pMDI** αποτελούν τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες συσκευές χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων. Είναι πολλαπλών χρήσεων, εύκολες στη μεταφορά τους και απελευθερώνουν σταθερή δόση αερολύματος.

Η αποτελεσματική μεταφορά του αερολύματος μέσω συσκευής pMDI προϋποθέτει τον συγχρονισμό ανάμεσα στην ενεργοποίηση της συσκευής (ψεκασμός) και την έναρξη ήρεμης αργής βαθιάς εισπνοής διάρκειας 2-3 δευτερολέπτων (στα παιδιά), που ακολουθείται από κράτημα της αναπνοής για λίγα δευτερόλεπτα. Ως εκ τούτου, με τη χρήση συσκευής pMDI χωρίς αεροθάλαμο υπάρχει υψηλή πιθανότητα λανθασμένου χειρισμού. Λανθασμένη χρήση συσκευών pMDI έχει διαπιστωθεί σε ποσοστό μέχρι 76% των χρηστών ανεξαρτήτως ηλικίας.

Η διαφορά στο σχεδιασμό της **BA-pMDI** έγκειται στην ενεργοποίησή της μέσω της αρχικής φάσης της εισπνοής με αποτέλεσμα να μπορεί να χρησιμοποιηθεί και από ικανοποιητικό αριθμό παιδιών σχολικής ηλικίας. Η απαιτούμενη εισπνευστική ροή για την ενεργοποίηση της συσκευής είναι 20-30 L/min και τα λάθη που προκύπτουν από την έλλειψη συγχρονισμού ψεκασμού και έναρξης εισπνοής είναι λιγότερα.

Οι **αεροθάλαμοι** αποτελούν επικουρικές συσκευές του pMDI που χρησιμοποιούνται για να ξεπεραστούν τα προβλήματα του συγχρονισμού ψεκασμού και εισπνοής, να μειωθεί η

εναπόθεση φαρμάκου στο στοματοφάρυγγα και να αυξηθεί το ποσοστό του αερολύματος που φτάνει στο κατώτερο αναπνευστικό.

Μειονέκτημα των αεροθαλάμων αποτελεί το μέγεθος και η δυσκολία μεταφοράς τους, με αποτέλεσμα τα μεγαλύτερα παιδιά να μη συμμορφώνονται εύκολα. Τα πλεονεκτήματά τους δικαιολογούν απολύτως το κόστος τους.

Οι τύποι των αεροθαλάμων διακρίνονται σύμφωνα με:

- Τη δυνατότητα να διαθέτουν ενσωματωμένη βαλβίδα μιας διαδρομής ώστε να επιτρέπουν στον ασθενή να εισπνέει το νέφος των σωματιδίων του αερολύματος, ακόμα και με περισσότερους του ενός αναπνευστικούς κύκλους,
- Τα αντι-στατικά χαρακτηριστικά (αποτρέπουν το στατικό ηλεκτρισμό) του υλικού,
- Το μέγεθός τους σε μικρού (130-300 ml) και μεγάλου όγκου (600-800 ml).

Ο περιοδικός καθαρισμός του θαλάμου ανά εβδομάδα (ή ανάλογα με τις οδηγίες του κατασκευαστή) με αραιό υδατικό διάλυμα απορρυπαντικού πιάτων και ξέπλυμα με νερό (ή κατ' άλλους χωρίς ξέπλυμα), εκτός της υγιεινής, μειώνει την ανάπτυξη στατικού ηλεκτρισμού.

Οι αεροθάλαμοι χρησιμοποιούνται με μάσκα προσώπου ή επιστόμιο ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και το βαθμό συνεργασίας.

Εφόσον η αντιληπτική ικανότητα του παιδιού το επιτρέπει, η υιοθέτηση της τεχνικής κατά την οποία το παιδί παίρνει μία ή δύο βαθιές εισπνοές αργά με κράτημα της αναπνοής στο τέλος κάθε αναπνευστικού κύκλου, βελτιώνει σημαντικά την εναπόθεση του φαρμάκου στο κατώτερο αναπνευστικό.

Οι **συσσκευές DPI** έχουν μικρό όγκο και βάρος, είναι φορητές και ενεργοποιούνται μέσω της εισπνοής του ασθενούς. Αναλόγως της συσκευής, το ποσοστό εναπόθεσης στο κατώτερο αναπνευστικό κυμαίνεται από 10- 37% με την προϋπόθεση της ιδανικής τεχνικής λήψης του φαρμάκου. Οι συσκευές DPI συγκεντρώνουν υψηλότερα ποσοστά προτίμησης μεταξύ των μεγαλύτερων παιδιών και των εφήβων συγκριτικά με τις συσκευές pMDI και τους νεφελοποιητές.

Η ανάγκη προετοιμασίας της δόσης από τον ίδιο τον ασθενή αυξάνει τον κίνδυνο λαθών, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά το ποσό του φαρμάκου που θα φθάσει στον ασθενή, ενώ περιορίζει το ηλικιακό φάσμα συνταγογράφησης.

Η δόση του φαρμάκου των περισσότερων συσκευών DPI απελευθερώνεται όταν η ροή κυμαίνεται μεταξύ 30-60 L/min. Οι ροές αυτές είναι εφικτές από τα περισσότερα παιδιά μετά το έκτο έτος ζωής. Φαίνεται ότι η γρήγορη, βαθιά και βίαιη εισπνοή έχει καλύτερα αποτελέσματα από την βαθιά και αργή.

Όταν χορηγείται κορτικοστεροειδές με συσκευή DPI πρέπει πάντοτε το στόμα να ξεπλένεται με νερό και το έκπλυμα να πτύεται.

Οι **νεφελοποιητές** είναι συσκευές που μετατρέπουν το διάλυμα ή εναιώρημα του φαρμάκου (υγρή μορφή) σε μικροσταγονίδια αερόλυματος.

Βασικό πλεονέκτημά τους αποτελεί η δυνατότητα χρήσης χωρίς ηλικιακούς περιορισμούς, ανεξαρτήτως επιπέδου αναπνευστικής λειτουργίας ή επιπέδου συνείδησης του ασθενούς. Μειονεκτούν επειδή είναι ογκώδεις, δε μεταφέρονται εύκολα, απαιτείται ικανός χρόνος για την ολοκλήρωση κάθε συνεδρίας, χρειάζονται πηγή ενέργειας, έχουν μεγάλη ποικιλία απόδοσης.

Διακρίνονται στους αεροκίνητους, νεφελοποιητές υπερήχων και νεφελοποιητές δονούμενου δικτυωτού πλέγματος.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ

Η συσκευή χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων που θα επιλεγεί εξαρτάται από τη φαρμακευτική ουσία που θα χορηγηθεί και τη δόση φαρμάκου που απαιτείται.

Η επιλογή της συσκευής για κάθε ασθενή πρέπει να εξατομικεύεται και η τεχνική να επανελέγχεται σε κάθε επίσκεψη.

Για το παιδί που δεν έχει επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία συνιστάται η δοσιμετρική συσκευή αεροζόλης με/ή χωρίς αεροθάλαμο και η συσκευή ξηράς σκόνης.

Κατά τη διάρκεια ασπματικού παροξυσμού, ακόμα και για τον ήπιας βαρύτητας, συνιστάται να γίνεται χρήση των συσκευών pMDI με τη βοήθεια αεροθαλάμου με βαλβίδα και μάσκα ή επιστόμιο. Για παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 3 ετών, και εφόσον εξασφαλίζεται η απαραίτητη συνεργασία, συνιστάται η επιλογή αεροθαλάμου με επιστόμιο αντί της μάσκας προσώπου.

Στα μεγαλύτερα παιδιά (>5-6 ετών) που χρησιμοποιούν αεροθάλαμο με επιστόμιο είναι αποτελεσματικότερη η υιοθέτηση της μιας, ήρεμης, βαθιάς εισπνοής με κράτημα της αναπνοής σε σύγκριση με την τεχνική των περισσότερων ήρεμων αναπνοών σε επίπεδο αναπνεόμενου όγκου. Για παιδιά σχολικής ηλικίας, η επιλογή συσκευής pMDI με αεροθάλαμο αποτελεί αποτελεσματική και οικονομική λύση, αν και πολλοί μικροί ασθενείς δύσκολα συμμορφώνονται με την χρήση του αεροθαλάμου. Άλλη επιλογή για τα παιδιά που μπορούν να συνεργασθούν με τις οδηγίες είναι η χρήση DPI ή BA-pMDI.

Στους εφήβους, πλην των συσκευών που ενεργοποιούνται με την εισπνοή (DPI ή BA-pMDI), μπορεί να προστεθεί και η επιλογή των pMDI χωρίς αεροθάλαμο. Η επιλογή του αεροθαλάμου δε συγκεντρώνει τις προτιμήσεις των εφήβων.

Για την αντιμετώπιση των παιδιών με αναπνευστικά προβλήματα στο ΤΕΠ ή κατά τη νοσηλεία στο Νοσοκομείο όταν δεν υπάρχει έντονη αναπνευστική δυσχέρεια, οι β₂-αγωνιστές μέσω pMDI με αεροθάλαμο υπερέχουν ως προς την απόδοση του φαρμάκου στους αεραγωγούς και ως προς την πρόκληση ταχυκαρδίας και τη διάρκεια της συνεδρίας. Πρέπει, όμως, να ελέγχεται προσεκτικά η εφαρμογή της συσκευής και του αεροθαλάμου και να τονώνεται το αίσθημα ασφάλειας των γονέων.

Στις περιπτώσεις που συνυπάρχει αποκορεσμός, ή εάν δεν μπορεί να εξασφαλισθεί η απαραίτητη συμμόρφωση στην τεχνική χρήσης pMDI με αεροθάλαμο, είναι προτιμότερη η χρήση στο ΤΕΠ βρογχοδιασταλτικών μέσω νεφελοποιητή.

ΤΕΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ – ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Η επιλογή της αναπνευστικής οδού για τη χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών για την αντιμετώπιση του άσθματος και άλλων χρόνιων πνευμονοπαθειών της παιδικής ηλικίας είναι ευρύτατα διαδεδομένη ως ο καλύτερος τρόπος χορήγησης φαρμάκων στο παιδί με αναπνευστικό πρόβλημα και ήδη αποτελεί καθημερινή ιατρική πρακτική.

Φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα της αγωγής μέσω της αναπνευστικής οδού είναι συνάρτηση πολλών επιμέρους παραγόντων. Είναι ευνόητο ότι η αγωγή με εισπνεόμενα φάρμακα προϋποθέτει την ορθή ένδειξη.

Συχνά η χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων αποτυγχάνει διότι η επιλογή της συσκευής ή του αεροθαλάμου δεν είναι η ενδεδειγμένη, η εκπαίδευση του παιδιού και των γονέων στην ορθή χρήση της αντίστοιχης συσκευής παραλήφθηκε, ή ήταν ελλιπής. Υπενθυμίζεται ότι με το πέρασμα του χρόνου μπορεί η ορθή τεχνική να λησμονείται και επομένως είναι

απαραίτητο να ελέγχεται ο τρόπος χρήσης σε κάθε επανεκτίμηση του παιδιού.

Συνιστάται, να λαμβάνονται πάντοτε υπόψη οι προτιμήσεις των μεγαλύτερων παιδών καθώς και των γονέων σε ό,τι αφορά την επιλογή της συσκευής. Συνιστάται επίσης να συνταγογραφούνται εισπνεόμενα φάρμακα που μπορούν να ληφθούν με τον ίδιο τύπο συσκευής διότι διαφορετικά αυξάνεται η πιθανότητα λάθους. Τέλος, εφόσον η νόσος ελέγχεται ικανοποιητικά με την αγωγή δεν συνιστάται η αλλαγή της συσκευής χωρίς σημαντικό λόγο γιατί έτσι αυξάνεται η πιθανότητα απώλειας του ελέγχου, όταν μάλιστα η αλλαγή δεν γίνεται με τη σύμφωνη γνώμη του ασθενούς και του γονέα.

Συνοψίζοντας, οι ποκίλες συσκευές χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων είναι εξίσου αποτελεσματικές με την προϋπόθεση ότι αυτές χρησιμοποιούνται σωστά, από κατάλληλα εκπαιδευμένους γονείς και παιδιά και ότι αυτοί έχουν συμμετάσχει στην επιλογή του τύπου της συσκευής. Η τήρηση αυτών των προϋποθέσεων συνεισφέρει σημαντικά στην καλύτερη συμμόρφωσή με την αγωγή.