

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ (ΕΕΑΚΑ)

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

PUBLISHED EVERY FOUR MONTHS BY THE HELLENIC SOCIETY
OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY (HSACI)

Ιδιοκτήτης
Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Εκδότης
Χρήστος Γρηγορέας

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Ε.Α.Κ.Α.

Πρόεδρος
Ζωή Δεμέστιχα

Αντιπρόεδρος
Δημήτριος Βούρδας

Γενικός Γραμματέας
Κωνσταντίνος Πεταλάς

Ειδικός Γραμματέας
Ευθαλία Στεφανάκη

Ταμίας
Χριστίνα Κοΐλια

Μέλη
Γεώργιος Παλαιολόγος
Αικατερίνη Μπρίνια

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης
Χρήστος Γρηγορέας

Υπεύθυνος ύλης
Κωνσταντίνος Πίτσιος

Μέλη
Δημήτριος Βούρδας
Αναστασία Δημητρίου
Ευαγγελία Κομπότη
Καλλιόπη Κόντου-Φίλη
Μιχαήλ Μακρής
Νίκος Παπαδόπουλος
Ιωάννης Σιδιρόπουλος
Αικατερίνη Συρίγου

Owner
Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Publisher
Christos Grigoreas

EXECUTIVE COMMITTEE H.S.A.C.I.

President
Zoi Demestihia

Vice-President
Dimitrios Vourdas

General Secretary
Konstantinos Petalas

Special Secretary
Thalia Stefanaki

Treasurer
Christina Koilia

Members
Georgios Palaiologos
Ekaterini Brinia

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief
Christos Grigoreas

Associate Editor
Constantinos Pitsios

Members
Dimitrios Vourdas
Anastasia Dimitriou
Evaggelia Kompoti
Kalliopi Kontou-Fili
Michail Makris
Nikos Papadopoulos
Ioannis Sidiropoulos
Ekaterini Syrigou

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ-ΔΙΑΦΗΜΙΣΕΙΣ



Αδριανείου 3 & Κατεχάκη, 115 25 Αθήνα (Ν. Ψυχικό)
Τηλ.: 210-67 14 371 – 210-67 14 340, Fax: 210-67 15 015
e-mail: betamedarts@otenet.gr, e-shop: www.betamedarts.gr
EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου
Α. Βασιλάκου
Αδριανείου 3 & Κατεχάκη – 115 25 Αθήνα (Ν. Ψυχικό)
Τηλ. 210-67 14 340

ΔΙΑΝΕΜΕΤΑΙ ΔΩΡΕΑΝ ΓΙΑ ΤΟ ΤΡΕΧΟΝ ΕΤΟΣ

Τα άρθρα εκφράζουν προσωπικές απόψεις και δεν αποτελούν τις επίσημες θέσεις της Εταιρείας ΕΕΑΚΑ, ή του Περιοδικού

EDITING-ADVERTISING



3 Adrianou & Katechaki street, GR-115 25 Athens, Greece
Tel.: (+30) 210-67 14 371 – (+30) 210-67 14 340, Fax: (+30) 210-67 15 015
e-mail: betamedarts@otenet.gr, e-shop: www.betamedarts.gr
EN ISO 9001:2000

Printing supervision
A. Vassilakou
3 Adrianou & Katechaki street – GR-115 25 Athens, Greece
Tel. (+30) 210-67 14 340

FREE DISTRIBUTION DURING THE CURRENT YEAR

The articles express personal views and do not represent either the official positions of HSACI, or the opinion of the Journal

Λεωφ. Κηφισίας 39, 115 23 Αθήνα
Τηλ. & Fax: 210-69 11 682
e-mail: pitsios@yahoo.com, www.allergy.org.gr



39 Kifissias Ave., GR-115 23 Athens, Greece
Tel. & Fax: (+30) 210-69 11 682
e-mail: pitsios@yahoo.com, www.allergy.org.gr



Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Περίοδος Β' • Τόμος 12 • Τεύχος 1
Ιανουάριος – Απρίλιος 2019

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Series B' • Volume 12 • No 1
January – April 2019

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Χρόνιος βήχας στους ενήλικους:
Ενώνοντας τα κομμάτια του παζλ...
Χρ. Γρηγορέας 7

Πώς μπορεί να βελτιωθεί η συμμόρφωση
του ασθενούς που υποβάλλεται σε ανοσοθεραπεία;
Α. Δημητρίου, Κ. Πίτσιος 26

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Εποχική κατανομή (μηνιαία μεταβολή)
των ασθματικών παροξυσμών σε ασθενείς
με άσθμα και αλλεργία στα ακάρεα της οικιακής
σκόνης (*D. Pteronyssinus* και *D. Farinae*):
Συγκριτική μελέτη με μη αλλεργικούς
ασθματικούς ασθενείς
*Χρ. Γρηγορέας, Δ. Παπαθανασίου,
Κ. Πεταλάς, Δ. Βούρδας* 35

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ 51

CONTENTS

REVIEWS

Chronic cough in adults:
Joining the pieces of the puzzle...
Chr. Grigoreas 7

How can adherence to allergen
immunotherapy be increased?
A. Dimitriou, C. Pitsios 26

ORIGINAL PAPER

Seasonal distribution (monthly variation)
in asthma exacerbations in patients
allergic to house dust mites
(*D. Pteronyssinus* and *D. Farinae*):
Comparative study in patients
with non allergic asthma
*Chr. Grigoreas, D. Papathanasiou,
K. Petalas, D. Vourdas* 35

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 53

Χρόνιος βήχας στους ενηλίκους: Ενώνοντας τα κομμάτια του παζλ...

Χρ. Γρηγορέας

Αλλεργιολόγος, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ο βήχας είναι ένα από τα πλέον συχνά συμπτώματα για τα οποία οι ασθενείς αναζητούν την ιατρική βοήθεια. Ο Χρόνος Βήχας (XB) στους ενηλίκους καθορίζεται ως ο βήχας που διαρκεί για περισσότερο από 8 εβδομάδες. Οι περισσότεροι συχνές αιτίες XB περιλαμβάνουν το κάπνισμα και τις συνέπειες που προκύπτουν από αυτό (χρόνια αποφρακτική νόσος των πνευμόνων), η χρήση φαρμάκων που ανήκουν στην κατηγορία των αναστολέων του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (α-MEA), το Σύνδρομο Βήχα των Ανωτέρων Αεραγωγών (ΣΒΑΑ), το άσθμα, η Μη Ασθματική Ηωσινοφιλική Βρογχίτιδα (ΜΑΗΒ) και η Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσος (ΓΟΠΝ). Επίσης ο XB μπορεί να αποτελεί το κύριο σύμπτωμα πολλών άλλων πνευμονικών νοσημάτων αλλά και εξωπνευμονικών παθήσεων. Η αρχική διαγνωστική εκτίμηση των ασθενών με XB περιλαμβάνει το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και την απλή ακτινογραφία θώρακα. Σε ασθενείς με XB οι οποίοι δεν είναι καπνιστές, δεν λαμβάνουν α-MEA και η ακτινογραφία θώρακα είναι φυσιολογική μπορεί να χορηγηθεί μια θεραπευτική δοκιμή η οποία απευθύνεται στις πλέον συχνές αιτίες XB που είναι το ΣΒΑΑ, το άσθμα και η ΓΟΠΝ. Άλλες διαγνωστικές εξετάσεις χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του XB ανάλογα με το ιστορικό και τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης. Σχεδόν στο 40% των ασθενών με XB δεν ανευρίσκεται υποκείμενη αιτία και χαρακτηρίζονται ότι έχουν ιδιοπαθή βήχα (Σύνδρομο Υπερευαισθησίας Χρόνιου Βήχα/ΣΥΧΒ). Παρά το γεγονός ότι διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν το ΣΥΧΒ, όλοι δίδουν έμφαση στην υπερευαισθησία του λάρυγγα. Δεν υπάρχει

Chronic cough in adults: Joining the pieces of the puzzle...

Chr. Grigoreas

Allergist, Athens, Greece

ABSTRACT Cough is the most common symptom for which patients seek medical attention. Chronic Cough (CC) defined in adults as a cough lasting for more than 8 weeks. The most common causes of CC include smoking and its long-term consequences (chronic obstructive pulmonary disease), Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) inhibitor use, Upper Airway Cough Syndrome (UACS), asthma, Nonasthmatic Eosinophilic Bronchitis (NAEB) and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Also, a number of other important respiratory diseases and nonrespiratory conditions must be considered in patients presenting with persistent CC. The history and physical examination often provides important initial clues in the patient with CC. When the history, physical examination and chest radiograph fail to identify a plausible cause of CC, empirical therapeutic trials for UACS, asthma and GERD may be more cost-effective than an exhaustive diagnostic work-up. Other miscellaneous diagnostic tests for the evaluation of CC, should be used selectively, when there is high suspicion for the relevant disorder. Up to 40% of patients with CC are not found to have a definable underlying cause and have been labeled as having idiopathic cough (CC hypersensitivity syndrome). There are overlapping possible mechanisms for CC hypersensitivity syndrome, all of which emphasize laryngeal hypersensitivity. Further information is needed to allow clinicians to better clarify and define the abnormalities of the cough reflex that constitute the CC hypersensitivity syndrome, the role of neuromodulator therapy in the treatment of CC, and how to integrate

Χρ. Γρηγορέας

*Μενάνδρου 27, 152 38 Χαλάνδρι, Αθήνα
e-mail: chrgrigoreas@gmail.com*

Chr. Grigoreas

*27 Menandrou street, GR-152 38 Chalandri, Athens, Greece
e-mail: chrgrigoreas@gmail.com*

αμφιβολία ότι απαιτούνται περισσότερες γνώσεις για να κατανοήσουμε καλύτερα τις ανωμαλίες του αντανακλαστικού του βήχα, τον μηχανισμό του ΣΥΧΒ και τον ρόλο των νευροτροποποιητικών φαρμάκων στη θεραπεία του ΧΒ. Σήμερα υπάρχουν στη διάθεσή μας έγκυροι διαγνωστικοί και θεραπευτικοί αλγόριθμοι για τη διάγνωση-αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΒ οι οποίοι έχουν προκύψει κυρίως σύμφωνα με τις απόψεις των ειδικών στο εν λόγω θέμα. Επίσης είναι απαραίτητα τα αποτελέσματα από τυχαιοποιημένες μελέτες για τη διαγνωστική και θεραπευτική αξιολόγηση του ΧΒ με αντικειμενικά κριτήρια καθώς και να αποκτήσουμε δραστικά αντιβηχικά φάρμακα τα οποία να στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών με ιδιοπαθή ΧΒ.

1. Εισαγωγή

Το αντανακλαστικό του βήχα είναι ένας αμυντικός μηχανισμός που προστατεύει τους πνεύμονες από την εισρόφηση και διευκολύνει την κάθαρση των αεραγωγών από τις εκκρίσεις, τις βλαπτικές ουσίες ή παράγοντες, τους λοιμώδεις μικροοργανισμούς και τα ξένα σώματα.¹ Ο βήχας ανεξάρτητα από το χρονικό διάστημα που διαρκεί αποτελεί το πλέον κοινό σύμπτωμα με το οποίο παρουσιάζονται οι ασθενείς για να αναζητήσουν βοήθεια στο πρωτοβάθμιο σύστημα υγείας. Ο χρόνιος-επίμονος βήχας σαφώς επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές όπως καρδιακές αρρυθμίες, λιποθυμία ή συγκοπή, ακράτεια ούρων, κατάγματα πλευρών, πνευμονοθώρακας και σχηματισμός κήλης του πνεύμονα.¹⁻⁵

Με βάση τη διάρκεια ο βήχας διακρίνεται: (1) οξύς βήχας ο οποίος διαρκεί για <3 εβδομάδες, (2) υποξύς βήχας, διάρκειας μεταξύ 3 και 8 εβδομάδων και (3) Χρόνιος Βήχας (ΧΒ), διάρκειας >8 εβδομάδων.⁶ Ο οξύς βήχας ο οποίος οφείλεται κυρίως σε ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού διαρκεί κατά μέσον όρο περίπου 3 εβδομάδες. Ο επιπολασμός του ΧΒ εκτιμάται ότι φθάνει το 8–13% του πληθυσμού.^{2,7,8} Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 90 μελετών ο επιπολασμός του ΧΒ διαπιστώθηκε ότι ήταν 9,6%. Στην παραπάνω μελέτη ο επιπολασμός του ΧΒ ήταν υψηλότερος στην Ωκεανία (18,1%), στην Ευρώπη (12,7%) και στην Αμερική (11%), συγκριτικά με την Ασία (4,4%) και την Αφρική (2,3%).⁸ Ο ΧΒ είναι περισσότερο συχνός στις

these into the current paradigm for the evaluation and management of CC. Investigation and treatment algorithms of CC are based largely on consensus opinion and more data are needed from randomized trials. Future prospects include the objective assessment of CC and the optimization of treatment of the most common underlying disorders, and the development of effective antitussive medication with limited side effects for patients with idiopathic CC.

γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες, συνήθως εκδηλώνεται στην πέμπτη και έκτη δεκαετία της ζωής και μπορεί να επιμείνει για αρκετά χρόνια.^{5,9} Τον ΧΒ στους ενήλικους, εκτός από τους Ιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας, καλούνται να αντιμετωπίσουν και ειδικοί Ιατροί με διάφορες ειδικότητες όπως παθολόγοι, πνευμονολόγοι, ωτορινολαρυγγολόγοι και αλλεργιολόγοι.⁸

Το ενδιαφέρον της διεθνούς ιατρικής κοινότητας για τον ΧΒ στους ενήλικους είναι σημαντικό με αποτέλεσμα να έχουν δημοσιευθεί αρκετές οδηγίες που προέρχονται από διάφορες χώρες και επιστημονικές ομάδες, για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της εν λόγω κλινικής οντότητας.¹⁰⁻¹⁵ Επίσης έχουμε στη διάθεσή μας αρκετές ενδιαφέρουσες ανασκοπήσεις για τον ΧΒ οι οποίες έχουν δημοσιευθεί σε έγκυρα ιατρικά περιοδικά.^{1,6,16-28} Το παρόν άρθρο επικεντρώνεται στον χρόνιο βήχα των ενηλίκων όσον αφορά την παθογένεια, τα αίτια, τη διαγνωστική προσέγγιση, την αντιμετώπιση και τη σταδιακή-αλγοριθμική προσέγγιση των διαγνωστικών-θεραπευτικών επιλογών που έχουμε στη διάθεσή μας για τον χειρισμό αυτών των ασθενών. Ο σκοπός είναι να ενημερώσει και να παράσχει πρακτικές συμβουλές κυρίως στον κλινικό ιατρό για τη διαχείριση του ΧΒ στην καθημερινή κλινική πρακτική.

2. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του βήχα

Ο βήχας αποτελεί έναν αμυντικό αντανακλαστικό μηχανισμό, με τρεις φάσεις: μια εισπνευστική, μια βίαιη εισπνευστική προσπάθεια ενάντια στην κλειστή επιγλωττίδα και το άνοιγμα της γλωττίδας με απότο-

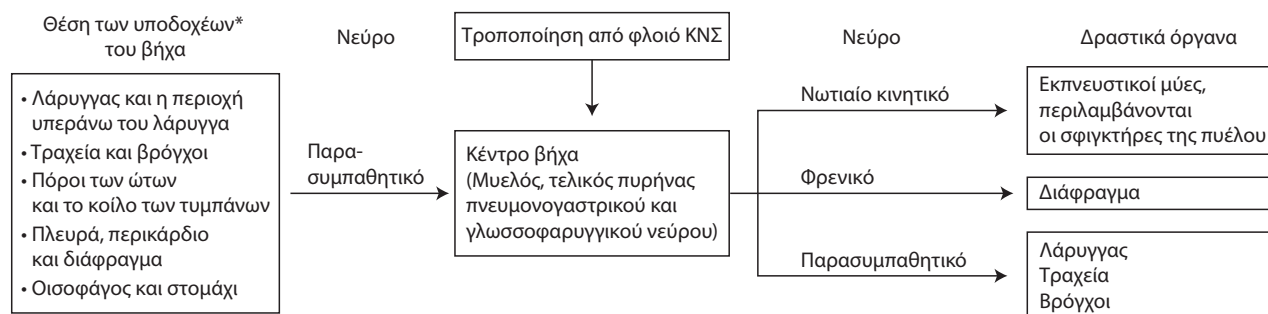
μη εκπνοή το οποίο παράγει τον χαρακτηριστικό ήχο του βήχα.^{14,22} Σε κάθε περίπτωση ο βήχας εκδηλώνεται διαμέσου της ενεργοποίησης ενός πολύπλοκου αντανακλαστικού. Η έναρξη του εν λόγω αντανακλαστικού χαρακτηρίζεται από τον ερεθισμό των υποδοχέων του βήχα οι οποίοι είναι παρόντες όχι μόνο στο επιθήλιο της ανώτερης και της κατώτερης αναπνευστικής οδού, αλλά επίσης στο περικάρδιο, στον οισοφάγο, στο διάφραγμα και στο στομάχι (σχήμα 1). Οι χημικοί υποδοχείς που είναι ευαίσθητοι σε ουσίες με όξινη γεύση, στο ψύχος, στη ζέστη, σε μόρια τα οποία είναι παρόμοια με την καψαϊκίνη (capsaicin-like compounds) και σε άλλους χημικούς-ερεθιστικούς παράγοντες, ενεργοποιούν το αντανακλαστικό του βήχα διαμέσου της ενεργοποίησης των διαύλων ιόντων σε ειδικούς υποδοχείς (Transient Receptor Potential Vanilloid type 1/TRPV1 και Transient Receptor Potential Ankyrin type 1/TRPA 1).^{20,29}

Οι μηχανικοί υποδοχείς του βήχα μπορεί να ενεργοποιηθούν από ερεθίσματα όπως είναι η επαφή ή μετατόπιση. Οι υποδοχείς που είναι εγκατεστημένοι στον λάρυγγα και στο τραχειοβρογχικό δένδρο ανταποκρίνονται τόσο στα μηχανικά όσο και στα χημικά ερεθίσματα. Τα παραπάνω ερεθίσματα από τους ενεργοποιημένους υποδοχείς του βήχα μεταφέρονται διαμέσου μιας κεντρομόλου/αισθητικής οδού που αντιπροσωπεύει το πνευμονογαστρικό νεύρο προς το «κέντρο» του βήχα το οποίο εντοπίζεται στον προμήκη μυελό και ευρίσκεται υπό τον έλεγχο άλλων κέντρων που είναι εγκατεστημένα στον φλοιό του εγκεφάλου. Οι διαφορές όσον αφορά το φύλο στο αντανακλαστικό του βήχα μπορεί να εξη-

γήσουν τη διαπίστωση ότι οι γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες παρουσιάζουν περισσότερο συχνά την κλινική οντότητα του ΧΒ. Από το κέντρο του βήχα εκπορεύεται ένα φυγόκεντρο/απαγωγό ερέθισμα το οποίο διαμέσου του πνευμονογαστρικού νεύρου, του φρενικού νεύρου και των νωτιαίων κινητικών νεύρων κινητοποιούν τους εισπνευστικούς αναπνευστικούς μύες για να προκαλέσουν τον βήχα (σχήμα 1).^{20,29}

3. Αίτια/παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν χρόνια βήχα

Τα περισσότερα συχνά αίτια για ΧΒ στους ενήλικους είναι το κάπνισμα (και οι μακροπρόθεσμες συνέπειες που σχετίζονται με το κάπνισμα, όπως είναι η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια/ΧΑΠ), η χρήση φαρμάκων που ανήκουν στην κατηγορία των αναστολέων του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (α-MEA), το Σύνδρομο Βήχα των Ανωτέρων Αεραγωγών (ΣΒΑΑ), το άσθμα και η Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσος (ΓΟΠΝ).¹ Ο ΧΒ μπορεί να αποτελεί το κύριο σύμπτωμα πολλών πνευμονικών και εξωπνευμονικών παθήσεων οι οποίες παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 1.^{1,21,22} Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τουλάχιστον το 25% των ασθενών με ΧΒ παρουσιάζουν περισσότερες από μία διαγνώσεις όσον αφορά τα αίτια του βήχα με αποτέλεσμα να απαιτείται ταυτόχρονα η αντίστοιχη θεραπευτική αντιμετώπιση.¹² Σε ασθενείς που δεν είναι καπνιστές, δεν λαμβάνουν α-MEA και η ακτινογραφία θώρακα είναι φυσιολογική, διαπιστώθηκε ότι ο ΧΒ οφείλεται σε ΣΒΑΑ (περισσότερο



ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

* Οι υποδοχείς του βήχα περιλαμβάνουν ταχέως δρώντες υποδοχείς (RAR), αργά δρώντες υποδοχείς (SAR), C ινες και άλλους υποδοχείς του βήχα. Ορισμένοι υποδοχείς είναι μηχανοευαίσθητοι και άλλοι είναι χημειοευαίσθητοι. Τα ερεθίσματα γι' αυτούς τους υποδοχείς μεταφέρονται με το παρασυμπαθητικό νεύρο.

Σχήμα 1. Απλοποιημένο σχηματικό διάγραμμα του αντανακλαστικού του βήχα.

Πίνακας 1. Αίτια του χρόνιου βήχα.^{1,21,22}**Περισσότερο συχνά αίτια XB**

- Σύνδρομο βήχα ανωτέρων αεραγωγών
- Άσθμα
- Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος
- Κάπνισμα (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια)

Λιγότερο συχνά και σπάνια αίτια XB

- Οξείες λοιμώξεις: Τραχειοβρογχίτιδα, πνευμονία, κοκκύτης
- Χρόνιες λοιμώξεις: Βρογχεκτασίες, κυστική ίνωση, πνευμονική εισρόφηση, φυματίωση, άτυπα μυκοβακτηρίδια, μύκητες, παράσιτα
- Μεταλοιμώδης βήχας (π.χ. μυκόπλασμα της πνευμονίας, χλαμύδια της πνευμονίας, μπουρντετέλλα του κοκκύτου)
- Μη ασθματική ηωσινοφιλική βρογχίτιδα
- Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης
- Σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας
- Σύνδρομο υπερευαισθησίας χρόνιου βήχα (ιδιοπαθής ή ανεξήγητος χρόνιος βήχας)
- Ξένα σώματα
- Κακοήθειες: Βρογχογενής καρκίνος, όγκοι μεσοθωρακίου, καλοήθειες όγκοι των αεραγωγών
- Χρόνια διάμεση πνευμονοπάθεια (π.χ. ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, σαρκοείδωση, βρογχιολίτιδα)
- Καρδιαγγειακές παθήσεις: Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, αορτικά ανeurύσματα
- Αρτηριοφλεβώδεις διαμαρτίες περί τη διάπλωση
- Υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών
- Ερεθισμός του έξω ακουστικού πόρου (κυψελίδα, ξένο σώμα)
- Ψυχογενής βήχας (καθ' έξιν βήχας, "tic")
- Δυσλειτουργία/διαταραχές της κατάποσης
- Νευροπάθεια του αισθητικού λαρυγγικού νεύρου
- Τραχειοβρογχομαλακία
- Σύνδρομο Holmes-Adie
- Νοσήματα του μεσοθωρακίου: Οπισθοστερνική βρογχοκήλη, ανeurύσματα, έκτοπα αγγεία, ινώδης μεσοθωρακίτιδα
- Αυτοάνοσα νοσήματα ιδιαίτερα του θυρεοειδούς
- Κληρονομική αισθητική πολυνευροπάθεια
- Σπάνιες λοιμώξεις (π.χ. βασιδιομύκητες)
- Πρώιμες κοιλιακές συστολές

συχνό αίτιο), σε άσθμα (δεύτερο σε σειρά συχνότητας) και ΓΟΠΝ (τρίτο σε σειρά συχνότητας). Τα 3 αυτά νοσήματα διαπιστώθηκαν συνολικά σε μεγαλύτερο ποσοστό από το 90% των ασθενών με XB ενώ μπορεί να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή και συχνά δεν εκδηλώνουν άλλα συμπτώματα εκτός από τον XB.³⁰

3.1. Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (α-MEA)

Οι α-MEA μπορεί να προκαλέσουν βήχα στο 5–20% των ασθενών που λαμβάνουν φάρμακο της εν λόγω κατηγορίας. Τα γενικά χαρακτηριστικά του βήχα που οφείλεται στη χορήγηση α-MEA παρουσιάζονται στον πίνακα 2.^{31,32} Αν και ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός του βήχα ο οποίος προκαλείται από τη χορήγηση α-MEA δεν είναι γνωστός φαίνεται ότι σχετίζεται με τη συσσώρευση της βραδυκινίνης και άλλων ουσιών που φυσιολογικά μεταβολίζονται (διασπώνται) από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον ερεθισμό και την ενεργοποίηση των αισθητικών ή κεντρομόλων C νευρικών ινών στους αεραγωγούς με επακόλουθο τον βήχα.^{31,32} Η αντιμετώπιση του βήχα που οφείλεται στη χορήγηση α-MEA περιλαμβάνει μόνο τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου. Για τους ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με αυτή την κατηγορία φαρμάκων κρίνεται απαραίτητη μπορεί να χορηγηθεί (μετά τη διακοπή του α-MEA και την πλήρη υποχώρηση του βήχα) ένα αντιυπερτασικό που ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων του υποδοχέα της αγγειοτασίνης (Angiotensin receptor blockers). Η κατηγορία αυτή φαίνεται ότι προκαλεί βήχα πολύ λιγότερο συχνά συγκριτικά με τους α-MEA (η συχνότητα αναφέρεται ότι είναι παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου/placebo), με αποτέλεσμα να αποτελεί μια χρήσιμη εναλλακτική επιλογή όταν είναι αναγκαστική η διακοπή των α-MEA λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (βήχας ή/και άλλες παρενέργειες).^{1,32}

3.2. Άσθμα

Το άσθμα χαρακτηρίζεται από χρόνια ή υποτροπιάζοντα αναπνευστικά συμπτώματα που συσχετίζονται με φλεγμονή των αεραγωγών, με μεταβαλλόμενη απόφραξη της ροής του αέρα και με την παρουσία βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Ο βήχας που οφείλεται σε άσθμα, συνήθως στους περισσότερους ασθενείς, συνοδεύεται και από άλλα

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά του χρόνιου βήχα που προκαλείται από τους αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (α-ΜΕΑ).^{31,32}

1. Συνήθως εκδηλώνεται εντός μίας εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας με α-ΜΕΑ, πλην όμως μπορεί να εμφανισθεί και αργότερα (≥6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας)
2. Συχνά εκδηλώνεται με αίσθημα «γαργαλιτού», ερεθισμού και κνησμού στον λαιμό (φάρυγγα, λάρυγγα)
3. Χαρακτηριστικά παρουσιάζει ύφεση (ελάττωση) εντός 1–4 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με α-ΜΕΑ, πλην όμως δεν αποκλείεται να απαιτηθεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (μέχρι 4 εβδομάδες) για την υποχώρηση του βήχα
4. Επανεμφανίζεται όταν ο ίδιος ή κάποιος άλλος α-ΜΕΑ χορηγηθεί εκ νέου
5. Εκδηλώνεται περισσότερο συχνά σε γυναίκες, συγκριτικά με τους άνδρες και σε άτομα ασιατικής (κινεζικής) καταγωγής
6. Δεν συμβαίνει περισσότερο συχνά σε ασθματικούς ασθενείς συγκριτικά με τους μη ασθματικούς
7. Συνήθως δεν εκδηλώνεται με απόφραξη της ροής του αέρα στους αεραγωγούς πλην όμως μπορεί ο ένας στους δέκα ασθενείς να παρουσιάσει συμπτώματα άσθματος με βρογχόσπασμο (wheezing) και δύσπνοια

συμπτώματα όπως επεισοδιακού χαρακτήρα εκπνευστικό συριγμό (wheezing), δύσπνοια και συσφιγτικό αίσθημα στον θώρακα. Σε ασθματικούς ασθενείς τους οποίους παρακολούθησαν για 9 έτη, διαπιστώθηκε ότι η επιδείνωση του βήχα ήταν ένας δείκτης υψηλής προγνωστικής αξίας για την ανάπτυξη σοβαρού άσθματος.³³

Όμως σε ορισμένους ασθματικούς ασθενείς ο βήχας αποτελεί το μοναδικό ή το κυρίαρχο σύμπτωμα της νόσου (cough-variant asthma). Είναι πιθανό ότι οι ασθενείς με άσθμα που έχουν ως μόνο σύμπτωμα τον βήχα παρουσιάζουν παθοφυσιολογικές διαφορές συγκριτικά με τους ασθενείς που εκδηλώνουν την κλασική μορφή του άσθματος, με αποτέλεσμα να αποτελούν έναν διαφορετικό φαινότυπο της νόσου. Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα διαφορετικά κλινικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά των 3 στενά συνδεδεμένων ηωσινοφιλικών συνδρόμων των αεραγωγών (κλασικό άσθμα, βήχας ως ποικιλία άσθματος και Μη Ασθματική Ηωσινοφιλική Βρογχίτιδα/ΜΑΗΒ).²¹

3.3. Μη Ασθματική Ηωσινοφιλική Βρογχίτιδα

Αποτελεί ένα ηωσινοφιλικού χαρακτήρα νόσημα των αεραγωγών που έχει ως κυρίαρχο σύμπτωμα τον βήχα και περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1989 από τους Gibson et al.³⁴ Τα χαρακτηριστικά αυτής της κλινικής οντότητας περιλαμβάνουν ασθενείς που δεν είναι καπνιστές, έχουν ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών, η ακτινογραφία θώρακα είναι φυσιολογική, τα αποτελέσματα της σπироμέτρησης είναι εντός των φυσιολογικών ορίων και δεν διαπιστώνεται μεταβαλλόμενη απόφραξη της ροής του αέρα (πίνακας 3).²¹ Η ΜΑΗΒ χαρακτηρίζεται από έναν ενοχλητικό και επίμονο βήχα, που μπορεί μερικές φορές να είναι παραγωγικός, χωρίς κανένα άλλο σύμπτωμα του άσθματος. Χαρακτηριστικά απουσιάζει η βρογχική υπεραντιδραστικότητα, όπως διαπιστώνεται από την αρνητική δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη. Οι ασθενείς με ΜΑΗΒ εμφανίζουν ικανοποιητική ανταπόκριση στη χορήγηση κορτικοστεροειδών αλλά δεν ανταποκρίνονται στα βρογχοδιασταλτικά.^{22,34–37} Η συχνότητα με την οποία η ΜΑΗΒ προκαλεί ΧΒ δεν είναι επακριβώς γνωστή διότι δεν ελέγχεται πάντοτε η ηωσινοφιλία των αεραγωγών (προκλητά πτύελα ή βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα) και η νόσος ανταποκρίνεται στη χορήγηση των κορτικοστεροειδών με τον ίδιο τρόπο που συμβαίνει στο άσθμα.¹

3.4. Κάπνισμα/Χρόνια Βρογχίτιδα/

Χρόνια αποφρακτική νόσος των πνευμόνων

Το κάπνισμα και οι συνέπειες που προκαλεί (χρόνια βρογχίτιδα και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια/ΧΑΠ) ενοχοποιείται σε μεγάλο βαθμό για την πρόκληση ΧΒ λόγω του υψηλού επιπολασμού της συνήθειας του καπνίσματος. Ο βήχας μπορεί να είναι ξηρός πλην όμως συνήθως είναι παραγωγικός με «καθαρά» ή λευκωπά πτύελα. Η εμφάνιση πτυέλων με πυώδη χαρακτηριστικά μπορεί να υποδηλώνει συνυπάρχουσα λοίμωξη του ανώτερου ή/και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (ως οξεία βρογχίτιδα, βρογχεκτασίες και ρινοπαραρρινοκολπίτιδα). Σε κάθε περίπτωση ελέγχου του ΧΒ στους καπνιστές θα πρέπει να αξιολογήσουμε κατά πόσο τα συμπτώματα δεν αναπαριστούν μια μεταβολή στον ΧΒ, γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με την παρουσία ενός νεοπλάσματος.^{1,38}

Πίνακας 3. Ηωσινοφιλικά σύνδρομα των αεροφόρων οδών (άσθμα, βήχας ως ποικιλία άσθματος και μη ασθματική ηωσινοφιλική βρογχίτιδα) που συσχετίζονται με χρόνια βήχα.²¹

Χαρακτηριστικά	Κλασικό άσθμα	Βήχας ως ποικιλία άσθματος	Μη ασθματική ηωσινοφιλική βρογχίτιδα
1. Συμπτώματα	Βήχας, εκπνευστικός συριγμός (wheezing), δύσπνοια	Κυριαρχεί ο βήχας	Βήχας που συχνά συσχετίζεται με συμπτώματα του ανώτερου αναπνευστικού
2. Ατοπία	Συχνή (≅70–80%)	Συχνή (≅70–80%)	Όπως στον γενικό πληθυσμό (≅30%)
3. Βρογχική υπεραντιδραστικότητα	Ναι	Ναι (λιγότερο ευαίσθητη)	Όχι
4. Ευαισθησία στο αντανακλαστικό του βήχα	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό/αυξημένο	Αυξημένο
5. «Ουδός» στον εκπνευστικό συριγμό (wheezing)	↓	↑	↑ ↑
6. eNO	Συνήθως ↑	Συνήθως ↑	↑
7. Μαστοκύτταρα στους λείους μύες των αεραγωγών	+	+	-
8. Ανταπόκριση στα βρογχοδιασταλτικά	Ικανοποιητική	Ικανοποιητική	Απουσία
9. Ανταπόκριση στα στεροειδή	Ικανοποιητική (ηωσινοφιλικός φαινότυπος)	Ικανοποιητική	Ικανοποιητική
10. Υποεπιθηλιακή πάχυνση	+	+	+
11. Ελάττωση της αναπνευστικής λειτουργίας (σπυρομέτρηση)	+	±	±
12. Βρογχοπροστατευτική επίδραση της βαθιάς εισπνοής	Απουσία	Επηρεασμένη	Προστατευτική (;

+: παρουσία, -: απουσία, ↑: υψηλό, ↓: χαμηλό

3.5. Λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού (Μεταλοιμώδης βήχας)

Ο βήχας που εκδηλώνεται με ιογενή ή άλλη λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, μπορεί να επιμένει για περισσότερο από 8 εβδομάδες μετά από την οξεία λοίμωξη. Υπεύθυνοι λοιμογόνιοι παράγοντες θεωρούνται κυρίως το *Mycoplasma pneumoniae*, τα *Chlamydia pneumoniae* και η *Bordetella pertussis* (κοκκύτης). Ο βήχας που οφείλεται στον κοκκύτη είναι σπασμωδικός με χαρακτηριστική υλακώδη χροιά και διαρκεί συνήθως για 4–6 εβδομάδες, ενώ μερικές φορές επιμένει πολύ περισσότερο.^{18,39} Ο κοκκύτης παρουσιάζει ενδιαφέρον καθώς η αναγνώριση του σε εφήβους και ενηλίκους έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια.⁴⁰

3.6. Σύνδρομο Βήχα Ανωτέρων Αεραγωγών

Το Σύνδρομο Βήχα Ανωτέρων Αεραγωγών (ΣΒΑΑ) συμπεριλαμβάνει πολλές παθολογικές καταστάσεις του ανώτερου αναπνευστικού (αλλεργική ρινίτιδα, φαινότυποι μη αλλεργικής ρινίτιδας, ρινοπαραρρινοκολπίτιδα) οι οποίες προκαλούν οπίσθια παροχέτευση των εκκρίσεων από τη μύτη ή τους παραρρινίους κόλπους προς τη φαρυγγολαρυγγική περιοχή. Ο όρος ΣΒΑΑ καλύπτει και περιλαμβάνει έναν παλαιότερο που ήταν γνωστός ως «σύνδρομο οπισθορρινικής έκκρισης» ή απλά «οπισθορρινική έκκριση». Τελικά φαίνεται ότι το ΣΒΑΑ είναι υπεύθυνο σε μεγάλο ποσοστό για την πρόκληση ΧΒ.

Η συνήθης κλινική εικόνα του ΣΒΑΑ περιλαμβάνει το ότι ο ασθενής έχει την αίσθηση παρουσίας εκκρίσεων στο οπίσθιο τμήμα του φάρυγγα και του λάρυγγα (σαν κάτι να «στάζει» στον λαιμό). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ότι ο ασθενής αισθάνεται την ανάγκη να καθαρίσει τον λαιμό του και προκαλείται ο συχνός βήχας. Σε άλλες περιπτώσεις οι ασθενείς προσπαθούν χωρίς επιτυχία να αποβάλουν με απόχρεμψη το βλεννώδες υλικό από τον λαιμό τους με αποτέλεσμα πάλι τον βήχα ή την αίσθηση καθαρισμού του ρινοφάρυγγα. Επίσης η αίσθηση αυτή μπορεί να συσχετίζεται με ΓΟΠΝ/λαρυγγοφαρυγγικό αντανακλαστικό ή άλλα νοσήματα του οισοφάγου. Δεν είναι γνωστό γιατί ορισμένοι ασθενείς με χρόνια ρινίτιδα ή ρινοπαραρρινοκολπίτιδα παρουσιάζουν επίμονο ΧΒ ενώ σε άλλους δεν ισχύει αυτό. Το ΣΒΑΑ μπορεί να εκδηλώνεται σιωπηλά, δηλαδή

χωρίς συμπτώματα εκτός από τον ΧΒ, σχεδόν μέχρι το 20% των περιπτώσεων.^{1,21,38,41,42}

3.7. Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσος

Η ΓΟΠΝ αποτελεί μία από τις συχνές αιτίες πρόκλησης ΧΒ. Ο βήχας αυτός συνήθως εμφανίζεται ταυτόχρονα ή αμέσως μετά από ένα γεύμα, κατά την ομιλία και μετά την πρωινή αφύπνιση, πλην όμως η χρονική συσχέτιση μεταξύ παλινδρόμησης και βήχα δεν είναι πάντοτε σταθερή. Η παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου στον λάρυγγα (λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση) μπορεί να εμφανισθεί μόνο με συχνό καθάρισμα του φάρυγγα, βράγχος φωνής και αίσθημα ξένου σώματος στον λαιμό. Ορισμένοι ασθενείς με ΧΒ και ΓΟΠΝ παρουσιάζουν, εκτός από τον βήχα και άλλα συμπτώματα από το Γαστρεντερικό Σύστημα όπως στομαχικό καύσο και αναγωγές. Όμως στις περισσότερες περιπτώσεις (75%) οι ασθενείς με βήχα λόγω ΓΟΠΝ μπορεί να μην εμφανίζουν κανένα άλλο σύμπτωμα.

Οι παράγοντες που δυνητικά διαδραματίζουν κάποιον ρόλο στον βήχα ο οποίος συσχετίζεται με τη ΓΟΠΝ/Γαστροοισοφαγικό αντανακλαστικό είναι οι εξής: (1) η ενεργοποίηση των υποδοχέων στην ανώτερη αναπνευστική οδό (π.χ. λάρυγγα), (2) η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου οδηγεί σε ενεργοποίηση των υποδοχέων στην κατώτερη αναπνευστική οδό και (3) ένα οισοφαγικό-τραχειοβρογχικό αντανακλαστικό του βήχα προκαλείται από την παλινδρόμηση οξέων στο άκρο του οισοφάγου (βήχας που προκαλείται από τα οξέα).^{43–46}

3.8. Σύνδρομο Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας

Σε πρόσφατες μελέτες στους ενήλικους διαπιστώθηκε ότι ο βήχας μπορεί να αποτελεί τη μόνη εκδήλωση του Συνδρόμου Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας (ΣΑΥΑ) και ότι τον βήχα αυτόν μπορούμε να τον αντιμετωπίσουμε αποτελεσματικά με παροχή συνεχούς πίεσης στους αεραγωγούς (Continuous Positive Airway Pressure/CPAP). Σε μια μελέτη με 108 ενήλικους με διαταραχές της αναπνοής που συσχετίζεται με τον ύπνο, διαπιστώθηκε ότι το 33% είχε ΧΒ.⁴⁷ Σε μια σχετικά πρόσφατη αναδρομική μελέτη διαπιστώθηκε ότι το 44% των ενηλίκων που είχε ΧΒ, τελικά παρουσίαζε ΣΑΥΑ.⁴⁸

Οι ασθενείς με ΧΒ που οφείλεται σε ΣΑΥΑ είναι πιθανότερο να είναι γυναίκες, να είναι παχύσαρκες, να έχουν συμπτώματα ΓΟΠΝ, να ροχαλίζουν στον

ύπνο και να έχουν συμπτώματα ρινίτιδας. Όμως είναι γεγονός ότι η παρουσία του ΣΑΥΑ δεν μπορεί να διαγνωσθεί μόνο από ορισμένα χαρακτηριστικά του βήχα. Οι πιθανοί μηχανισμοί του ΧΒ που συσχετίζεται με το ΣΑΥΑ περιλαμβάνουν την αύξηση της πίεσης διαμέσου του διαφράγματος κατά τη διάρκεια των απνοιών που ενδέχεται να επιδεινώσει τη ΓΟΠΝ και τη φλεγμονή κυρίως των ανωτέρων αεραγωγών που προκαλείται από την καταστροφή του επιθηλίου η οποία συσχετίζεται με το ΣΑΥΑ. Επίσης ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΧΒ που συσχετίζεται με ΣΑΥΑ παρουσιάζουν αυξημένη παρουσία ουδετεροφίλων κυττάρων στα πτύελα.²¹

3.9. Σύνδρομο Υπερευαισθησίας Χρόνιου Βήχα

Σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που φθάνει το 40% το αίτιο του ΧΒ δεν εντοπίζεται παρά την ενδελεχή διερεύνηση και τις θεραπευτικές δοκιμές με αποτέλεσμα να έχει χρησιμοποιηθεί ο όρος ιδιοπαθής βήχας.^{49,50} Ένας από τους όρους που έχει χρησιμοποιηθεί για τον ιδιοπαθή βήχα είναι το Σύνδρομο Υπερευαισθησίας Χρόνιου Βήχα (ΣΥΧΒ). Ο όρος αυτός έχει προταθεί για να αναγνωρίσει ασθενείς με ανωμαλία στο αντανακλαστικό του βήχα. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του ΣΥΧΒ περιλαμβάνουν τα εξής: (1) οι ασθενείς είναι κυρίως γυναίκες (συνήθως με έναρξη του βήχα κοντά στην εμμηνόπαυση και ιστορικό υψηλών επιπέδων άγχους και κατάθλιψης), (2) ΧΒ (διάρκεια >2 μήνες), (3) ελάχιστη ή καθόλου παραγωγή πτυέλων ή φλεγμάτων, (4) ένα ή περισσότερα ερεθίσματα που προκαλούν έκλυση του αντανακλαστικού του βήχα όπως π.χ. κρύος αέρας, ομίλια, φαγητό, έντονες οσμές (αρώματα), (5) ερέθισμα για την έναρξη του βήχα αποτελεί συνήθως το γαργαλητό ή φαγούρα στην περιοχή του φάρυγγα (υπερευαισθησία του λάρυγγα) και (6) δυσμενείς επιπτώσεις του βήχα στην ποιότητα ζωής.^{1,21,22,51,52}

Οι πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του ΣΥΧΒ, είναι αλληλεπικαλυπτόμενοι και όλοι τονίζουν τη λαρυγγική υπερευαισθησία.²¹ Έτσι, έχουν προταθεί οι εξής μηχανισμοί: (1) μετά από ιογενή λοίμωξη, νευροπάθεια του παρασυμπαθητικού νεύρου, (2) λαρυγγική δυσλειτουργία που συσχετίζεται με τη δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών και (3) σύνδρομο ευερέθιστου λάρυγγα που διαπιστώνεται παράδοξη προσαγωγή των φωνητικών χορδών.²¹

3.10. Άλλα λιγότερο συχνά αίτια χρόνιου βήχα

Άλλα λιγότερο συχνά και σπάνια αίτια που μπορεί να προκαλέσουν ΧΒ φαίνονται στον πίνακα 1.^{1,21,22}

4. Διαγνωστική εκτίμηση του ασθενούς με χρόνια βήχα

Τα στοιχεία τα οποία πρέπει να αναζητηθούν στη λήψη του ιστορικού και στη φυσική εξέταση του ασθενούς με ΧΒ παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 4.¹ Όταν το λεπτομερές ιστορικό, η φυσική εξέταση και η Απλή Ακτινογραφία Θώρακα (ΑΑΘ) αποτυγχάνουν να αναδείξουν μια εύλογη αιτία για τον ΧΒ, το επόμενο βήμα ίσως είναι η χορήγηση μιας εμπειρικής θεραπευτικής αγωγής-δοκιμής για τις περισσότερες συχνές αιτίες του ΧΒ όπως είναι το ΣΒΑΑ, το άσθμα και η ΓΟΠΝ. Η αναζήτηση της αιτίας του χρόνιου βήχα με πολύπλοκες και επεμβατικού χαρακτήρα εξετάσεις οι οποίες είναι ακριβές και δεν γνωρίζουμε ακριβώς την ευαισθησία-ειδικότητα που διαθέτουν είναι μάλλον μια λανθασμένη τακτική χωρίς ουσιαστικά αποτελέσματα στις περισσότερες περιπτώσεις.^{1,53}

Το ΣΒΑΑ, το άσθμα και η ΓΟΠΝ (μόνα τους ή σε συνδυασμό) αποτελούν την αιτία ή τις αιτίες του ΧΒ σε ποσοστό >90% σε ασθενείς με τα παρακάτω χαρακτηριστικά: (1) μη καπνιστές, (2) δεν χρησιμοποιούν α-ΜΕΑ και (3) η ΑΑΘ είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.^{54,55} Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται οι διαγνωστικές εξετάσεις οι οποίες μπορεί να αποβούν χρήσιμες στη λεπτομερή αιτιολογική διερεύνηση του ΧΒ.¹

4.1. Απλή Ακτινογραφία Θώρακα

Η ΑΑΘ είναι απαραίτητη στους περισσότερους ασθενείς με ΧΒ (καπνιστές και μη καπνιστές) με εξαίρεση πιθανόν την περίπτωση ασθενών στους οποίους τεκμηριωμένα ο βήχας οφείλεται στη χορήγηση α-ΜΕΑ. Το μειονέκτημα της ΑΑΘ είναι η περιορισμένη ευαισθησία που διαθέτει για τη διάγνωση νοσημάτων του θώρακα όπως είναι του διάμεσου πνευμονικού ιστού και του μεσοθωρακίου. Για τη διάγνωση των παραπάνω νοσημάτων συνήθως είναι απαραίτητη η Αξονική Τομογραφία Θώρακα (ΑΤΘ).¹

4.2. Αξονική Τομογραφία Θώρακα

Η ΑΤΘ κρίνεται απαραίτητη για τους καπνιστές και άλλους ασθενείς με ΧΒ για τους οποίους υπάρχει σο-

Πίνακας 4. Στοιχεία από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση που πρέπει να αναζητούνται σε ασθενείς με χρόνια βήχα.¹

1. Ιστορικό καπνίσματος και έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου
2. Χρήση φαρμάκων για άλλους λόγους υγείας με έμφαση στους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA)
3. Έκθεση σε αλλεργιογόνα, ερεθιστικούς και εκλυτικούς παράγοντες
4. Ιστορικό που σχετίζεται με γεωγραφικούς (ταξίδια) και επαγγελματικούς (χώρος εργασίας) παράγοντες
5. Παρουσία αναπνευστικών και άλλων συστηματικών συμπτωμάτων όπως πυρετός, ρίγη, ανορεξία, απώλεια βάρους, νυκτερινούς ιδρώτες, αιμόπτυση, δύσπνοια, πόνος στο στήθος (σκέψη για σοβαρά νοσήματα π.χ. λοιμώξεις, κακοήθεια, καρδιακή ανεπάρκεια)
6. Για το σύνδρομο βήχα ανωτέρων αεραγωγών: Παρουσία συμπτωμάτων ρινίτιδας (ρινόρροια, ρινική συμφόρηση, φταρνίσματα) ή/και ρινοπαραρρινοκολπίτιδας. Αναζήτηση ατομικού και οικογενειακού ιστορικού για αλλεργίες/άσθμα. Έλεγχος για ρινικούς πολύποδες
7. Για το άσθμα: Παρουσία εκπνευστικού συριγμού (wheezing), δύσπνοιας, συσφιγκτικό αίσθημα στον θώρακα. Ο βήχας στο άσθμα επιδεινώνεται συχνά με τη σωματική άσκηση, επαφή με αλλεργιογόνα (γύρη, ακάρεα, οικόσιτα ζώα, μύκητες) και εισπνοή ψυχρού αέρα. Τα συμπτώματα του άσθματος και ο βήχας συνήθως επιδεινώνονται τις νυκτερινές ώρες. Αναζήτηση ατομικού και οικογενειακού ιστορικού για αλλεργίες/άσθμα
8. Για τη γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο: Παρουσία συμπτωμάτων όπως αίσθημα καύσου στο στομάχι, δυσπεψία, όξινη γεύση, βραχνάδα, αίσθημα πνιγμονής και δυσφαγία
9. Για το σύνδρομο υπερευαισθησίας βήχα: Παρουσία συμπτωμάτων φαρυγγικής και λαρυγγικής υπερευαισθησίας όπως γαργαλητό-φαγούρα στον λαιμό (φάρυγγα και λάρυγγα) και δυσφωνία
10. Για τον κοκκύτη: Παρουσία εισπνευστικών ήχων στον θώρακα, παροξυσμοί βήχα που συχνά καταλήγουν σε έμετο. Αναζήτηση του ιστορικού των εμβολιασμών
11. Για την εισρόφηση: Παρουσία βήχα με στερεή τροφή ή υγρά, δυσφαγία και αίσθημα πνιγμονής
12. Για το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας: Παρουσία συμπτωμάτων όπως ροχαλητό, υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, εύκολη κόπωση, πρωϊνοί πονοκέφαλοι. Ο βήχας μπορεί να είναι κυρίως νυκτερινός ενώ συχνά στους ασθενείς αυτούς συνυπάρχουν και συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου
13. Για την καρδιακή ανεπάρκεια: Παρουσία συμπτωμάτων όπως ορθόπνοια, δύσπνοια με την άσκηση/προσπάθεια και οίδημα των κάτω άκρων
14. Για τη χρόνια πνευμονική νόσο: Παρουσία ευρημάτων όπως είναι οι διάφοροι ήχοι κατά την ακρόαση των πνευμόνων (ρόγχοι, παράταση εκπνοής, εκπνευστικός συριγμός/wheezing), πληκτροδακτυλία και λεμφαδενοπάθεια
15. Προσεκτική εξέταση της ρινός, των ώτων και του λαιμού (φάρυγγα, λάρυγγα, παρίσθμια) για άλλες αιτίες βήχα όπως ενσφήνωση κυψελίδας, εικόνα των ρινικών κόγχων και διόγκωση των αμυγδαλών
16. Γενικά ο χαρακτήρας του βήχα (ξηρός ή παραγωγικός) φαίνεται ότι δεν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση της αιτίας του χρόνιου βήχα πλην όμως σημαντικές ποσότητες από την παραγωγή πτυέλων μάλλον συσχετίζονται με πρωτοπαθή πνευμονική νόσο π.χ. βρογχεκτασίες ή χρόνια βρογχίτιδα

βαρή υποψία, σύμφωνα με το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και την ΑΑΘ, ότι παρουσιάζουν μια χρόνια πνευμονική νόσο.¹

4.3. Αξονική Τομογραφία Παραρρινίων Κόλπων

Η διάγνωση του ΣΒΑΑ τίθεται από το ιστορικό, τη φυσική εξέταση, την ενδοσκόπηση και επιβεβαιώνε-

ται με την υποχώρηση του βήχα μετά την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Η αξονική τομογραφία παραρρινίων κόλπων μπορεί να διενεργηθεί σε ασθενείς με ισχυρή υποψία για ΣΒΑΑ που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στην αγωγή και κρίνεται απαραίτητη η εκτίμηση των παραρρινίων κοιλοτήτων για χρόνια ρινοπαραρρινοκολπίτιδα.¹

Πίνακας 5. Διαγνωστικές εξετάσεις για την εκτίμηση-αξιολόγηση των ασθενών με χρόνια βήχα.¹

1. Ακτινογραφία θώρακα
2. Αξονική τομογραφία θώρακα
3. Αξονική τομογραφία παραρρινίων κόλπων
4. Έλεγχος πνευμονικής λειτουργίας (σπιρομέτρηση και άλλες λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα)
5. Δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης (με ισταμίνη ή μεταχολίνη για τη μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας)
6. Εξέταση πτυέλων (κυτταρολογική και καλλιέργεια)
7. Μονοξείδιο του αζώτου στον εκπνεόμενο αέρα (eNO)
8. Δερματικές δοκιμασίες αλλεργίας με τη μέθοδο του νυγμού (skin prick tests)
9. Διαγνωστικές μέθοδοι για τη γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο (λαρυγγοσκόπηση, οισοφαγική ενδοσκόπηση, 24ωρη καταγραφή του pH του οισοφάγου, οισοφαγογραφία με βάριο και Impedance - pH esophageal monitoring)
10. Για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια: Υπερηχοκαρδιακός έλεγχος και επίπεδα Pro-brain natriuretic peptide levels
11. Διαγνωστικός έλεγχος για σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας
12. Έλεγχος για μπορντετέλλα του κοκκύτη με καλλιέργεια ρινοφαρυγγικού εκκρίματος, (PCR/Polymerase Chain Reaction)
13. Για φυματίωση: Δερματική δοκιμασία με φυματίνη ή μέθοδος απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ
14. Λαρυγγοσκόπηση για δυσλειτουργία φωνητικών χορδών/παράλυση/λαρυγγόσπασμο
15. Βρογχοσκόπηση για λοιμώξεις πνεύμονα σαρκοειδωση ενδοβρογχικό όγκο ή ξένο σώμα

4.4. Έλεγχος πνευμονικής λειτουργίας

Ο έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας που περιλαμβάνει απαραίτητα τη σπιρομέτρηση πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς που υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ΧΒ οφείλεται σε άσθμα (η δοκιμασία περιλαμβάνει τον έλεγχο των παραμέτρων, κυρίως FEV₁ προ και μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου π.χ. σαλβουταμόλη). Εκτός από το άσθμα και τη ΜΑΗΒ, ο πλήρης έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση άλλων κλινικών οντοτήτων που προκαλούν ΧΒ όπως είναι τα πνευμονικά νοσήματα του διάμεσου ιστού και η δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών.¹

4.5. Δοκιμασία Βρογχικής Πρόκλησης

Σε ασθενείς με ΧΒ που υπάρχει ισχυρή υποψία ότι οφείλεται σε άσθμα, πλην όμως δεν ανταποκρίνονται στην αγωγή με στεροειδή, δεν παρουσιάζουν εκπνευστικό συριγμό (wheezing) και οι τιμές της σπιρομέτρησης ευρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων, έχει νόημα να διενεργείται η Δοκιμασία Βρογχικής Πρόκλησης (ΔΒΚ). Η άμεση ΔΒΚ με ισταμίνη ή μεταχολίνη σε ασθενείς με ΧΒ παρουσιάζει για τη διάγνωση του άσθματος μια θετική προγνωστική αξία μόνο 60–80% πλην όμως η αρνητική προγνωστική αξία είναι σχεδόν 100%. Αυτό σημαίνει ότι η εν λόγω μέθοδος μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στον αποκλεισμό του άσθματος ως αιτιολογικού παράγοντα για ΧΒ.¹² Η έμμεση ΔΒΚ με βρογχοσυσπαστικούς παράγοντες, όπως είναι η μαννιτόλη, είναι περισσότερο ειδική πλην όμως είναι λιγότερο ευαίσθητη μέθοδος για τη διάγνωση του άσθματος (συγκριτικά με τη ΔΒΚ που χρησιμοποιεί ισταμίνη ή μεταχολίνη). Η θετική ΔΒΚ με μαννιτόλη σημαίνει ότι ο βήχας κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται σε ενεργό φλεγμονή των αεραγωγών και είναι πολύ πιθανό να ανταποκριθεί στη χορήγηση Εισπνεόμενων Κορτικοστεροειδών (ΕΚ).²¹

4.6. Εξέταση πτυέλων

Η εξέταση πτυέλων μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στη διάγνωση των ασθενών με ΧΒ που οφείλεται σε σπάνιους λοιμογόνους παράγοντες, όταν τα ηωσινοφιλα κύτταρα είναι >3% (>3% ηωσινοφιλία), σε άσθμα και σε ΜΑΗΒ. Είναι γεγονός ότι η εξέταση προκλητών πτυέλων δεν αποτελεί μια απλή εξέταση και δεν είναι πάντοτε εύκολο να διενεργηθεί σε ασθενείς με ΧΒ (η εξέταση περιλαμβάνει τη χορήγηση αυξημένων συγκεντρώσεων υπέρτονου ορού). Η ευαισθησία της εξέτασης ηωσινοφίλων στα πτύελα για τη διάγνωση του άσθματος παρουσιάζει διαφοροποίηση^{56,57} ενώ για τη διάγνωση της ΜΑΗΒ είναι απαραίτητος παράγοντας για τον ορισμό της νόσου.³⁷

4.7. Μονοξείδιο του αζώτου στον εκπνεόμενο αέρα

Η αύξηση της συγκέντρωσης του μονοξειδίου του αζώτου στον εκπνεόμενο αέρα (eNO) ενισχύει τη διάγνωση του άσθματος (όταν ο βήχας είναι το μοναδικό σύμπτωμα της νόσου) και της ΜΑΗΒ^{58,59} και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θέση της εξέτασης πτυέλων για ηωσινοφιλία. Τα αυξημένα επίπεδα eNO φαίνεται ότι συσχετίζονται ικανοποιητικά με

την ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών και αποτελούν έναν πολύ καλό προγνωστικό δείκτη για ανταπόκριση του ασθενούς στη χορήγηση ΕΚ.⁶⁰ Συμπερασματικά, η εξέταση πτυέλων για ηωσινόφιλα ή το eNO μπορεί να χρησιμεύσουν στη διάγνωση της ΜΑΗΒ και του άσθματος ιδιαίτερα όταν υπάρχει η προοπτική της χορήγησης ΕΚ.¹

4.8. Δερματικές Δοκιμασίες αλλεργίας

Οι Δερματικές Δοκιμασίες (ΔΔ) με διάφορα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα ή αεροαλλεργιογόνα, που διενεργούνται με τη μέθοδο του νυγμού (prick), είναι απαραίτητες για τη διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας (ιδιαίτερα όταν αυτή παρουσιάζει συνεχή ή ολοετή συμπτώματα), την εκτίμηση του ΣΒΑΑ και την αξιολόγηση του άσθματος.¹

4.9. Διαγνωστικές μέθοδοι για τη Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσο

Η άμεση τεκμηρίωση ανάμεσα στη ΓΟΠΝ και τον βήχα δεν είναι καθόλου εύκολη ακόμη και μετά από εκτεταμένο διαγνωστικό έλεγχο. Η λαρυγγοσκόπηση μπορεί να διαπιστώσει ευρήματα λαρυγγίτιδας από τη λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση (χαρακτηριστική διόγκωση, ερυθρότητα και οίδημα του οπισθίου λάρυγγα) και η οισοφαγοσκόπηση μπορεί να αποκαλύψει έμμεσα ευρήματα ΓΟΠΝ (π.χ. οισοφαγίτιδα, οισοφαγικό έλκος, στένωση) πλην όμως μια φυσιολογική οισοφαγοσκόπηση δεν αποκλείει τη ΓΟΠΝ ως αιτία του ΧΒ. Η 24ωρη καταγραφή του pH του οισοφάγου αποτελεί την πλέον αξιόπιστη εξέταση (διαθέτει τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα) για τον προσδιορισμό της όξινης παλινδρόμησης του οισοφάγου πλην όμως η μέθοδος αυτή δεν είναι τόσο χρήσιμη όταν η παλινδρόμηση δεν είναι όξινη ή ελαφρώς όξινη. Η οισοφαγογραφία με βάριο και impedance-pH esophageal monitoring μπορεί να αποκαλύψουν τη μη όξινη ΓΟΠΝ. Η μη όξινη ΓΟΠΝ έχει αναγνωρισθεί ως σημαντική οντότητα του ΧΒ που σχετίζεται με τη ΓΟΠΝ.⁴³⁻⁴⁶

Ακόμη και όταν όλες οι παραπάνω διαγνωστικές εξετάσεις χρησιμοποιηθούν για την τεκμηρίωση της ΓΟΠΝ δεν εξασφαλίζεται πάντοτε η αποτελεσματικότητα της αντι-ΓΟΠΝ θεραπείας. Έτσι, υποστηρίζεται η άποψη ότι σε αυτούς τους ασθενείς με ΧΒ και υποψία ΓΟΠΝ (σύμφωνα με το ιστορικό και τη φυσική ε-

ξέταση) είναι περισσότερο πρακτικό να δοκιμάζεται μια εμπειρική-δοκιμαστική αντι-ΓΟΠΝ θεραπεία πριν υποβληθούν σε εκτεταμένο διαγνωστικό έλεγχο για τη νόσο.^{1,20-22}

4.10. Άλλες διαγνωστικές εξετάσεις

Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται και άλλες διαγνωστικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά στη διαγνωστική εκτίμηση των ασθενών με ΧΒ.¹

5. Αντιμετώπιση/Θεραπευτικές επιλογές του ασθενούς με χρόνια βήχα

Σε ασθενείς που είναι ενεργοί καπνιστές, η διακοπή του καπνίσματος πρέπει να ενθαρρύνεται ισχυρά εκ μέρους του θεράποντα ιατρού. Σε αυτήν την περίπτωση αναμένεται ότι ο βήχας θα υποχωρήσει σε λίγες εβδομάδες από τη διακοπή του καπνίσματος και πιθανόν να μην απαιτούνται άλλες διαγνωστικές εξετάσεις, εκτός εάν υπάρχει υποψία παρουσίας χρόνιας αναπνευστικής νόσου ή άλλης αιτίας του ΧΒ, σύμφωνα με το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και την ΑΑΘ. Σε ασθενείς με ΧΒ που λαμβάνουν φάρμακο της κατηγορίας α-MEA, εφόσον το ιστορικό και η φυσική εξέταση δεν συνηγορούν υπέρ κάποιας άλλης αιτίας του βήχα, συνιστάται η διακοπή του φαρμάκου για τις επόμενες λίγες εβδομάδες και πριν από οποιαδήποτε άλλη διαγνωστική εξέταση (με εξαίρεση ίσως την απλή ακτινογραφία θώρακα σε ασθενείς που είναι καπνιστές).¹

Ο ΧΒ που οφείλεται σε α-MEA χαρακτηριστικά υποχωρεί σε 1-4 εβδομάδες από τη διακοπή του φαρμάκου. Η αντικατάσταση του α-MEA, εφόσον κρίνεται άμεσα υποχρεωτική, μπορεί να γίνει με τη χορήγηση ενός αναστολέα του υποδοχέα της αγγειοτασίνης που διαθέτει τις ίδιες περίπου ενδείξεις με τους α-MEA (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης με μικροσφαιριναιμία). Είναι ενδιαφέρον ότι σε κλινικό επίπεδο μπορεί να αποβεί χρήσιμη η επαναχορήγηση ενός α-MEA διότι ο βήχας ίσως να μην εμφανισθεί εκ νέου σε ορισμένους τουλάχιστον ασθενείς.³¹

Σε ασθενείς με ΧΒ οι οποίοι δεν είναι καπνιστές, η απλή ακτινογραφία θώρακα είναι φυσιολογική και δεν λαμβάνουν α-MEA, μπορεί να χορηγηθεί μια εμπειρική ή δοκιμαστική θεραπεία που βασίζεται στο ιστορικό και τη φυσική κλινική εξέταση, η οποία

απευθύνεται κατά σειρά συχνότητας στις 3 πλέον συχνές αιτίες του ΧΒ: (1) ΣΒΑΑ, (2) άσθμα και (3) ΓΟΠΝ.⁶¹ Η εμπειρική-δοκιμαστική αυτή θεραπεία πολλές φορές έχει αποδειχθεί ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική και παρουσιάζει πολύ καλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effective).¹ Η χρονική διάρκεια που πρέπει να χορηγείται η θεραπευτική δοκιμή η οποία επιλέχθηκε, για να αξιολογηθεί η ανταπόκριση (ύφεση) του ΧΒ των ασθενών παρουσιάζεται στον πίνακα 6.²¹

5.1. Σύνδρομο Βήχα Ανωτέρων Αεραγωγών

Η θεραπευτική δοκιμή στον ΧΒ που προκαλείται από το ΣΒΑΑ μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση ενός παλαιότερου ή πρώτης γενεάς Η₁-αντιισταμινικού (πιθανόν σε συνδυασμό μαζί με ένα αποσυμφορητικό ή αγγειοσυσπαστικό). Η προτίμηση πρώτης γενεάς Η₁-αντιισταμινικού έχει σχέση με το γεγονός ότι πιθανόν μπορεί να αναστείλει απευθείας την ευαισθησία του αντανακλαστικού του βήχα.^{12,41} Όμως και η χορήγηση δεύτερης γενεάς Η₁-αντιισταμινικού (από το στόμα ή σε τοπική μορφή) ή και ρινικού στεροειδούς για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας φαίνεται ότι ελαττώνει τον βήχα που συσχετίζεται με το ΣΒΑΑ.^{62,63}

Έτσι, σε ενήλικους ασθενείς με οπισθορρινική έκκριση (χωρίς άσθμα ή ΓΟΠΝ), χορηγήθηκαν για 28 ημέρες τοπική (ρινική) θεραπεία με φλουτικαζόνη, αζελαστίνη και βρωμιούχο ιπρατρόπιο με αποτέλεσμα τη σημαντική ελάττωση του βήχα, την ελάττωση της ρινόρροιας και τη βελτίωση με τον ενδοσκοπικό έλεγχο.⁶⁴ Επίσης η εμπειρική-θεραπευτική δοκιμή με αναστολέα αντλίας πρωτονίων (Proton-

pump inhibitor/PPI) έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τον ΧΒ και τη βραχνάδα σε ενήλικους με οπισθορρινική έκκριση.⁶⁵ Η διάρκεια της δοκιμαστικής θεραπευτικής αγωγής του βήχα που προκαλείται από ΣΒΑΑ πρέπει να είναι τουλάχιστον 1 εβδομάδα και μπορεί να χρειασθεί σε πολλές περιπτώσεις να διαρκέσει 4 εβδομάδες.^{1,21}

5.2. Άσθμα

Η θεραπευτική δοκιμή του ΧΒ που οφείλεται σε άσθμα περιλαμβάνει τη χορήγηση ΕΚ με ή χωρίς εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό (Β₂-αγωνιστής). Η πλήρης ανταπόκριση στο ΕΚ με ύφεση του βήχα μπορεί να συμβεί μετά από θεραπεία που θα διαρκέσει 6–8 εβδομάδες. Όταν η υποψία για άσθμα είναι υψηλού βαθμού ή για οποιονδήποτε λόγο δεν είναι εφικτή η χορήγηση ενός ΕΚ μπορεί να χρησιμοποιηθούν στεροειδή από το στόμα για μερικές ημέρες. Στην περίπτωση αυτή η ανταπόκριση με ύφεση του βήχα συμβαίνει περισσότερο σύντομα συγκριτικά με την αντίστοιχη χορήγηση ΕΚ. Σε ασθενείς με ΧΒ οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση στεροειδών (ΕΚ ή/και από το στόμα), δεν παρουσιάζουν εκπνευστικό συριγμό (wheezing) και έχουν φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία (σπιρομέτρηση), τότε η υποκείμενη αιτία του βήχα φαίνεται ότι δεν οφείλεται σε άσθμα και πρέπει να αναζητηθεί με άλλη διαγνωστική εξέταση και εμπειρική-θεραπευτική δοκιμή.^{1,21}

Η διάγνωση της ΜΑΗΒ συνήθως αφορά σε ασθενείς με ΧΒ που παρουσιάζουν ηωσινοφιλία πτυέλων ή αυξημένα επίπεδα eNO, χωρίς βρογχική υπεραντιδραστικότητα ή μεταβαλλόμενη απόφρα-

Πίνακας 6. Η χρονική διάρκεια που πρέπει να χορηγείται η θεραπευτική δοκιμή η οποία επιλέχθηκε για να αξιολογηθεί η ανταπόκριση (ύφεση) του χρόνιου βήχα.²¹

Θεραπευτική δοκιμή	Χρονικό διάστημα
Διακοπή καπνίσματος	Μέχρι 4 εβδομάδες
Διακοπή του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης	Μέχρι 4 εβδομάδες
Σύνδρομο βήχα ανωτέρων αεραγωγών (σύνδρομο οπισθορρινικής έκκρισης)	Μέχρι 2–4 εβδομάδες
Άσθμα	Μέχρι 6–8 εβδομάδες
Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος	Μέχρι 8–12 εβδομάδες
Ηωσινοφιλική βρογχίτιδα	Μέχρι 3–4 εβδομάδες

ξη των αεραγωγών. Οι ασθενείς με ΜΑΗΒ ανταποκρίνονται με ύφεση του βήχα στη χορήγηση ΕΚ με αποτέλεσμα η ανταπόκριση αυτή να μην είναι χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση του άσθματος από τη ΜΑΗΒ.^{1,21}

5.3. Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσος

Η εμπειρική-θεραπευτική δοκιμή του ΧΒ που οφείλεται σε ΓΟΠΝ συνήθως αφορά σε ασθενείς με ξηρό ή παραγωγικό βήχα, με φυσιολογική ΑΑΘ, χωρίς έκθεση σε κάπνισμα, που δεν λαμβάνουν α-ΜΕΑ και στους οποίους έχουν αποκλεισθεί το ΣΒΑΑ, το άσθμα και η ΜΑΗΒ.⁶⁶ Η αντιμετώπιση του βήχα λόγω ΓΟΠΝ περιλαμβάνει διαιτητικές παρεμβάσεις, αλλαγές στη διατροφή και στον τρόπο ζωής. Η χορήγηση άλλων φαρμάκων, εκτός από αυτά που ανήκουν στην κατηγορία των PPI, όπως προκινητικοί παράγοντες (π.χ. μετοκλοπραμίδη) και Η₂-αντιισταμινικά δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς για τη θεραπεία των εξωοισοφαγικών εκδηλώσεων της ΓΟΠΝ, όπως είναι ο βήχας.

Η εμπειρική-θεραπευτική δοκιμή του ΧΒ που οφείλεται σε ΓΟΠΝ περιλαμβάνει τη χορήγηση ενός PPI σε υψηλή δόση. Στις περισσότερες περιπτώσεις η θεραπεία με PPI οδηγεί σε αποδρομή του βήχα εντός λίγων εβδομάδων πλην όμως σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να χρειασθούν 8–12 εβδομάδες (2–3 μήνες) πλήρους αντιμετώπισης προτού ο βήχας αρχίσει να βελτιώνεται. Η αποτελεσματικότητα των PPI για την αντιμετώπιση του ΧΒ που οφείλεται σε ΓΟΠΝ είναι μάλλον αμφιλεγόμενη^{67–69} πλην όμως η θεραπευτική αυτή δοκιμή εξακολουθεί να συνιστάται σε επιλεγμένους τουλάχιστον ασθενείς.^{42,43} Σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στους PPI, μπορεί να δοκιμασθεί η χορήγηση Μπακλοφένης (Baclofen),⁷⁰ ενώ και η χειρουργική επέμβαση για την παλινδρόμηση ίσως να αποτελεί μια επιλογή σε ορισμένους τουλάχιστον ασθενείς με ΧΒ.⁷¹

5.4. Βήχας και Σύνδρομο Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας

Οι ασθενείς με ισχυρή υποψία ότι ο ΧΒ συσχετίζεται με το ΣΑΥΑ, μπορεί να υποβληθούν σε μια θεραπευτική δοκιμή με την παροχή συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών (CPAP) για να αξιολογηθεί η ανταπόκριση (ύφεση) του βήχα.^{21,72}

5.5. Ιδιοπαθής ή ανεξήγητος χρόνιος βήχας/Σύνδρομο Υπερευαισθησίας Χρόνιου Βήχα

Είναι γεγονός ότι δεν έχουν καθορισθεί διαγνωστικά κριτήρια για τον χρόνιο ιδιοπαθή ή ανεξήγητο βήχα που αποδίδεται πλέον και με τον όρο ΣΥΧΒ. Πρέπει πάντοτε να έχουμε υπόψη ότι η διάγνωση του ΣΥΧΒ είναι ουσιαστικά διάγνωση εξ αποκλεισμού και δεν θα πρέπει να τίθεται εάν δεν έχει γίνει εκτεταμένος διαγνωστικός έλεγχος και έχει χορηγηθεί χωρίς επιτυχία μια θεραπευτική δοκιμή για ΣΒΑΑ, άσθμα, ΜΑΗΒ και ΓΟΠΝ.

Οι θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με ιδιοπαθή βήχα/ΣΥΧΒ είναι σήμερα μάλλον περιορισμένες. Η συμπτωματική θεραπεία περιλαμβάνει τα κατασταλτικά του βήχα (αντιβηχικά), όπως είναι η Δεξτρομεθορφάνη (Dextromethorphan), τα οπιοειδή (π.χ. μορφίνη, κωδεΐνη) και το βενζοϊκό άλας (Benzonatate). Η αποτελεσματικότητα των παραπάνω φαρμάκων είναι μάλλον αμφιλεγόμενη ενώ δεν πρέπει να αγνοηθούν οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκαλέσουν. Τα αποχρεμπτικά ή βλεννολυτικά φάρμακα μπορεί να αποτελέσουν μια επιλογή πλην όμως τα δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους είναι σαφώς περιορισμένα.⁷³ Η αντιφλεγμονώδης δράση της ερυθρομυκίνης (σε χαμηλές δόσεις για 12 εβδομάδες) φαίνεται ότι δεν είχε καμία επίδραση στη συχνότητα ή τη σοβαρότητα του βήχα σε ασθενείς με ιδιοπαθή ΧΒ.⁷⁴

Τα κεντρικώς δρώντα νευροτροποποιητικά φάρμακα όπως είναι η αμιτριπτυλίνη (Amitriptyline), η γκαμπαπεντίνη (Gabapentin) και η πρεγκαμπαλίνη (Pregabalin) έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τον βήχα και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με σοβαρό, επίμονο, ιδιοπαθή ή ανεξήγητο ΧΒ.^{24,75–77} Η επιλογή φαρμακευτικών παραγόντων όπως είναι η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη για την αντιμετώπιση του ΧΒ είναι ιδιαίτερος ενδιαφέροντος πλην όμως απαιτείται προσοχή διότι δεν απουσιάζουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αποτελεσματικότητα των παραπάνω νευροτροποποιητικών φαρμάκων ενισχύει τη θεωρία-υπόθεση ότι το σύνδρομο υπερευαισθησίας του βήχα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ΧΒ. Δεν αποκλείεται ότι τελικά τα φάρμακα τα οποία αναστέλλουν τη δράση σε υποδοχείς των αισθητικών ή κεντρομόλων νεύρων του Παρασυμπαθητικού Νευρικού Συστήματος, να απο-

τελούν μια αποτελεσματική επιλογή σε ασθενείς με επίμονο ιδιοπαθή ΧΒ.⁷⁸

Σε ασθενείς με ιδιοπαθή ή ανεξήγητο ΧΒ που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στις παραπάνω θεραπευτικές επιλογές και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι υπάρχει λαρυγγική δυσλειτουργία, η οποία συσχετίζεται με τη δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών, μπορεί να είναι αποτελεσματική μια θεραπεία του λόγου (speech or voice therapy). Η θεραπεία αυτή μπορεί να είναι αποτελεσματική με ή χωρίς τη χορήγηση νευροτροποποιητικού φαρμάκου.^{76,79} Η λαρυγγική δυσλειτουργία με ΧΒ και αίσθημα λαρυγγο-φαρυγγικού καθαρισμού προκαλεί χρόνιο λαρυγγικό ερεθισμό, ο οποίος μαζί με άλλα φλεγμονώδη και ερεθιστικά ερεθίσματα μπορεί να συντελέσει σε υπερευαισθησία του λάρυγγα στα εξωγενή ερεθίσματα και να πυροδοτή-

σει τη δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Η κλινική αυτή οντότητα μπορεί να οδηγήσει σε αίσθημα αναπνευστικής δυσχέρειας/δύσπνοιας (απαιτείται η διαφορική διάγνωση από το άσθμα) ή σε κύρια εκδήλωση βήχα που εξελίσσεται σε ΧΒ. Σε αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία συμπεριφοράς και θεραπείας του λόγου φαίνεται ότι μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές.²¹

6. Σταδιακή και αλγοριθμική προσέγγιση (διαγνωστική και θεραπευτική) του ασθενούς με χρόνια βήχα

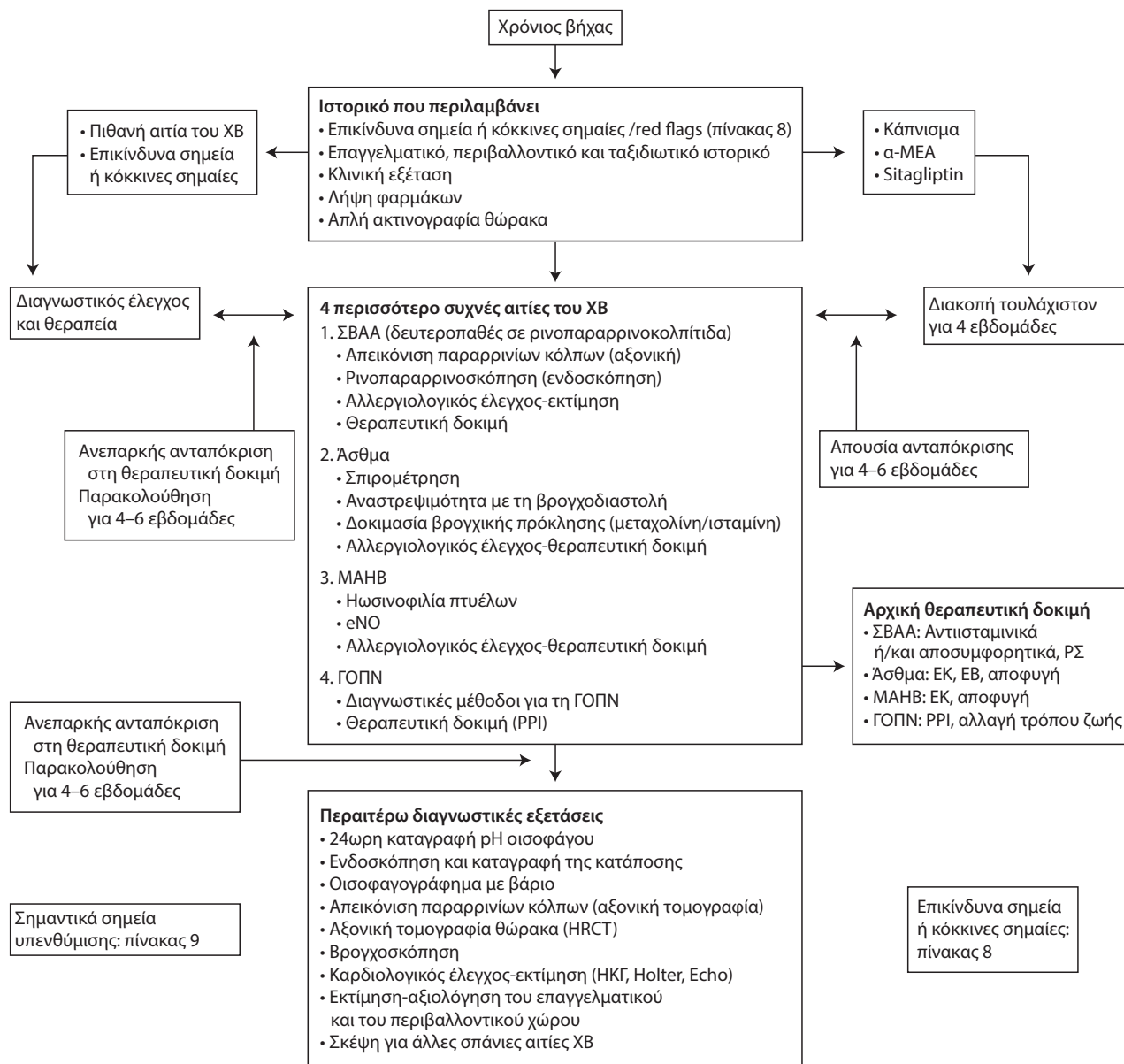
Η σταδιακή (βήμα προς βήμα) προσέγγιση για τη διαγνωστική εκτίμηση και τους θεραπευτικούς χειρισμούς σε ασθενείς με ΧΒ παρουσιάζεται στον πίνακα 7. Στο

Πίνακας 7. Σταδιακή (βήμα προς βήμα) προσέγγιση της διαγνωστικής εκτίμησης και των θεραπευτικών χειρισμών σε ασθενείς με χρόνια βήχα.¹

Σταδιακή (βήμα προς βήμα) προσέγγιση	Διαγνωστική εκτίμηση και θεραπευτικοί χειρισμοί
1ο βήμα	Επιλογές σύμφωνα με το ιστορικό και την κλινική εξέταση: (1) Απλή ακτινογραφία θώρακα και διακοπή καπνίσματος, (2) Διακοπή του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης
2ο βήμα	Αξονική τομογραφία θώρακα σε ασθενείς με χρόνια βήχα που εκπληρώνουν τα εξής κριτήρια: (1) Καπνιστές με υποψία καρκίνου πνεύμονα, (2) Μη φυσιολογική απλή ακτινογραφία θώρακα, (3) Παρουσία ανησυχητικών συμπτωμάτων (ανορεξία, απώλεια βάρους, αιμόπτυση, πυρετό ή ρίγη), (4) Κλινικά ευρήματα συμβατά με χρόνια πνευμονική νόσο όπως ρόγχοι σε έναν πνεύμονα, δύσπνοια, πληκτροδακτυλία
3ο βήμα	Θεραπευτική δοκιμή σε σύνδρομο βήχα ανωτέρων αεραγωγών με τη χορήγηση αντιισταμινικού/αποσυμφορητικού ή/και ρινικού στεροειδούς
4ο βήμα	Σπιρομέτρηση ή/και βρογχική πρόκληση με μεταχολίνη: (1) Εάν είναι θετικά για άσθμα χορήγηση εισπνεομένων βρογχοδιασταλτικών και στεροειδών, (2) Εάν είναι αρνητικά για άσθμα, έλεγχος για μη αλλεργική ηωσινοφιλική βρογχίτιδα με κυτταρολογική εξέταση πτυέλων για ηωσινόφιλα, εκπνεόμενο ή/και ρινικό μονοξείδιο του αζώτου ή θεραπευτική (εμπειρική) δοκιμή με χορήγηση σχήματος στεροειδών από το στόμα, (3) εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ή κυτταρολογική εξέταση πτυέλων για ηωσινόφιλα πριν από τη χορήγηση στεροειδών
5ο βήμα	Υψηλή δόση PPI και αλλαγές στον τρόπο ζωής για την αντιμετώπιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου για 8–12 εβδομάδες
6ο βήμα	Θεραπευτική δοκιμή με νευροτροποποιητικά φάρμακα για το σύνδρομο υπερευαισθησίας χρόνιου βήχα
7ο βήμα	Διενέργεια αξονικής τομογραφίας θώρακα (εάν δεν έχει ήδη γίνει). Εκτίμηση για τη διεξαγωγή της θεραπείας του λόγου (speech therapy)
8ο βήμα	Εκτίμηση από ΩΡΛ για λαρυγγοσκόπηση. Εκτίμηση από Γαστροεντερολόγο για γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο. Εκτίμηση από Πνευμονολόγο για βρογχοσκόπηση

σχήμα 2 φαίνεται σε γραφική παράσταση η αλγοριθμική προσέγγιση (διαγνωστική και θεραπευτική) των ασθενών ≥15 ετών με ΧΒ (διάρκεια >8 εβδομάδες).²³ Στο ίδιο σχήμα είναι προσαρμοσμένος ο πίνακας 8 που περιλαμβάνει τα σημεία και τα συμπτώματα που πιθανόν υποδηλώνουν επικίνδυνες για τη ζωή κλινικές οντότητες, οι οποίες αναφέρο-

νται με τον χαρακτηριστικό όρο επικίνδυνα σημεία ή κόκκινες σημαίες (red flags), και δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να διαφεύγουν από την προσοχή μας.²³ Επίσης είναι προσαρμοσμένος ο πίνακας 9 που περιλαμβάνει άλλα αξιόλογα θέματα τα οποία πρέπει να έχουμε υπόψη στην προσέγγιση του ασθενούς με ΧΒ.²³



ΧΒ: χρόνιος βήχας, α-MEA: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ΣΒΑΑ: σύνδρομο βήχα των ανωτέρων αεραγωγών
 ΜΑΗΒ: μη ασθματική ηωσινοφιλική βρογχίτιδα, ΓΟΠΝ: γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, eNO: μονοξείδιο του αζώτου στον εκπνεόμενο αέρα
 PPI: αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ΡΣ: ρινικά στεροειδή, ΕΒ: εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά, ΕΚ: εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή
 HRCT: αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας

Σχήμα 2. Αλγοριθμική προσέγγιση (διαγνωστική και θεραπευτική) των ασθενών ≥15 ετών με χρόνια βήχα.²³

Πίνακας 8. Επικίνδυνα σημεία ή συμπτώματα τα οποία αποτελούν κόκκινες σημαίες (red flags) στη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με χρόνια βήχα.²³

- Αιμόπτυση
- Καπνιστής/στρια >45 ετών με πρόσφατη έναρξη του βήχα, αλλαγή στο είδος-χαρακτήρα του βήχα, συνοδεύεται από διαταραχή στη φωνή ή ομιλία
- Ενήλικοι 55–80 ετών που είναι μέτριοι ή σοβαροί καπνιστές ή είναι πρώην καπνιστές (διακοπή εντός των προηγούμενων 15 ετών)
- Έντονη-εμφανής δύσπνοια ιδιαίτερα στην ηρεμία και τις νυκτερινές ώρες
- Βραχνάδα
- Συστηματικά συμπτώματα: Πυρετός, απώλεια βάρους, περιφερικό οίδημα με αύξηση βάρους
- Διαταραχές στην κατάποση με στερεές και υγρές τροφές
- Έμετοι
- Υποτροπιάζουσα πνευμονία
- Παθολογικά ευρήματα κατά την εξέταση του αναπνευστικού συστήματος ή μη φυσιολογικά σημεία στην απλή ακτινογραφία θώρακα

Πίνακας 9. Σημαντικά σημεία υπενθύμισης στη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με χρόνια βήχα.²³

- Προσοχή για επικίνδυνα σημεία ή συμπτώματα που αποτελούν κόκκινες σημαίες/red flags (πίνακας 8)
- Προσάρμοσε την κατάλληλη θεραπευτική δοκιμή στην αντίστοιχη διάγνωση
- Έλεγχος της συμμόρφωσης του ασθενούς στις οδηγίες οι οποίες έχουν δοθεί
- Υπάρχει η πιθανότητα η αιτία του χρόνιου βήχα να οφείλεται σε περισσότερους από έναν αιτιολογικούς παράγοντες
- Τακτικός έλεγχος για την παρουσία εκλυτικών παραγόντων στον επαγγελματικό και περιβαλλοντικό χώρο του ασθενούς
- Τακτικός έλεγχος της σοβαρότητας του βήχα και κατά πόσο επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα ζωής του ασθενούς
- Η στενή παρακολούθηση του ασθενούς με χρόνια βήχα πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον για 4–6 εβδομάδες
- Επιλογή για παραπομπή του ασθενούς με έντονο πρόβλημα χρόνιου βήχα που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία σε κλινική βήχα για διάγνωση και αντιμετώπιση

7. Συμπεράσματα

Ασθενείς με ΧΒ που διαρκεί >8 εβδομάδες αποτελούν μια διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Ο ΧΒ είναι ένα εξαιρετικά ενοχλητικό σύμπτωμα που επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. Η αναγνώριση των αιτίων και των παραγόντων που μπορεί να προκαλέσουν ΧΒ, σε συνδυασμό με τις διαγνωστικές εξετάσεις οι οποίες απαιτούνται και τη δοκιμαστική εφαρμογή των θεραπευτικών επιλογών που έχουμε στη διάθεσή μας, μας επιτρέπει να διενεργήσουμε μια σταδιακή ή αλγοριθμική προσέγγιση σε ασθενείς με ΧΒ. Οι πλέον συχνές αιτίες ΧΒ είναι το ΣΒΑΑ, το άσθμα

και ΓΟΠΝ. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε αυτή την αρχική ή βασική διαγνωστική προσέγγιση και εμπειρική-δοκιμαστική θεραπεία μπορεί να υποβληθούν σε περισσότερο εκτενή έλεγχο ο οποίος μπορεί να αποκαλύψει περισσότερο σπάνια αίτια ΧΒ. Σε ασθενείς στους οποίους δεν εντοπίζεται το αίτιο του ΧΒ, παρά τον ενδελεχή διαγνωστικό έλεγχο και την εφαρμογή των θεραπευτικών δοκιμών, τίθεται η διάγνωση του ιδιοπαθούς ή ανεξήγητου ΧΒ (σύνδρομο υπερευαισθησίας ΧΒ). Στις μελλοντικές προοπτικές περιλαμβάνεται η ανακάλυψη αποτελεσματικών αντιβηχικών φαρμάκων που δεν θα παρουσιάζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, για τους ασθενείς με ιδιοπαθή ΧΒ.

Βιβλιογραφία

1. Achilleos A. Evidence-based evaluation and management of chronic cough. *Med Clin N Am* 2016, 100:1033–1045
2. Chamberlain S, Garrod R, Douiri A et al. The impact of chronic cough: A cross-sectional European survey. *Lung* 2015, 193:401–408

3. Young EC, Smith JA. Quality of life in patients with chronic cough. *Ther Adv Respir Dis* 2010, 4:49–55
4. Polley L, Yaman N, Heaney L et al. Impact of cough across different chronic respiratory diseases: comparison of two cough-specific health-related quality of life questionnaires. *Chest* 2008, 134:295–302

5. French CL, Irwin RS, Curley FJ et al. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 1998, 158:1657–1661
6. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000, 343:1715–1721
7. Birring SS, Kavanagh J, Lai K et al. Adult and paediatric cough guidelines: Ready for an overhaul? *Pulm Pharmacol Ther* 2015, 35:137–144
8. Song WJ, Chang YS, Faruqi S et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015, 45:1479–1481
9. Morice AH, Jakes AD, Faruqi S et al. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response. *Eur Respir J* 2014, 44:1149–1155
10. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. British Thoracic Society Cough Guidelines Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006, 61(Suppl 1):i1–i24
11. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ et al. Cough in children and adults: diagnosis and assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Austr* 2010, 192:265–271
12. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006, 129(Suppl):1S–23S
13. Irwin RS, French CL, Lewis SZ et al. Overview of the management of cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2014, 146:885–889
14. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004, 24:481–492
15. Jiang M, Guan WJ, Fang ZF et al. A critical review of the quality of cough clinical practice guidelines. *Chest* 2016, 150:777–788
16. Morice AH, Kastelik JA. Cough 1: Chronic cough in adults. *Thorax* 2003, 58:901–907
17. Dicpinigaitis PV. Clinical perspective-cough: an unmet need. *Curr Opin Pharmacol* 2015, 22:24–28
18. Chung KF, Pavord ID. Chronic cough 1. Prevalence, pathogenesis and causes of chronic cough. *Lancet* 2008, 371:1364–1374
19. Pavord ID, Chung KF. Chronic cough 2. Management of chronic cough. *Lancet* 2008, 371:1375–1384
20. Smith JA, Woodcock A. Chronic cough. *N Engl J Med* 2016, 375:1544–1551
21. Goldsobel AB, Kelkar PS. The adult with chronic cough. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 130:825e1–e6
22. Μπαρτζιώκας Κ, Παπαδόπουλος Α, Κωστίκας Κ. Η διαρκής πρόκληση της αντιμετώπισης του χρόνιου βήχα στους ενήλικες. *Πνεύμων* 2012, 25:153–162
23. Irwin RS, French CL, Chang AB et al. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms. *Chest* 2018, 153:196–209
24. Gibson P, Wang G, McGarvey L et al. Treatment of unexplained chronic cough. *Chest* 2016, 149:27–44
25. Irwin RS. Unexplained cough in the adult. *Otolaryngol Clin N Am* 2010, 43:167–180
26. Kuzniar TJ, Morgenthaler TI, Afessa B et al. Chronic cough from the patient's perspective. *Mayo Clin Proc* 2007, 82:56–60
27. Iyer VN, Kaiser KG. Chronic cough: An update. *Mayo Clin Proc* 2013, 88:1115–1126
28. Gibson PG, Vertigan AE. Management of chronic refractory cough. *Br Med J* 2015, 351:h5590
29. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC et al. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014, 146:1633–1648
30. Pratter MR. Overview of common causes of chronic cough. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006, 129:59S–62S
31. Dicpinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006, 129(Suppl 1):169S–173S
32. Dykewicz MS. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004, 4:267–272
33. de Marco R, Marcon A, Jarvis D et al. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:1249–1256
34. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989, 1:1346–1348
35. Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A et al. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995, 25:127–132
36. Brightling CE, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis: an important cause of prolonged cough. *Ann Med* 2000, 32:446–451
37. Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006, 129:116S–121S
38. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141:640–647
39. Hewlett JL, Edwards KM. Clinical practice - not just for kids. *N Engl J Med* 2005, 352:1215–1220
40. Güris D, Strebel PM, Bardenheier B et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing report-

- ed incidence among adolescents and adults, 1990–1996. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1230–1237
41. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome). ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006, 129:63S–71S
 42. Birring SS. Controversies in the evaluation and management of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:708–715
 43. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006, 129:80S–94S
 44. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016, 150:1341–1349
 45. Smith JA, Lasserson TJ, Kilijander TO et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology* 2010, 139:754–762
 46. Smith JA, Abdulgawi R, Houghton LA. GERD-related cough: pathophysiology and diagnostic approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2011, 13:247–256
 47. Chan KK, Ing AJ, Laks L et al. Chronic cough in patients with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2010, 35:368–372
 48. Sundar KM, Daly SE, Pearce MJ et al. Chronic cough and obstructive sleep apnea in a community-based pulmonary practice. *Cough* 2010, 6:2–10
 49. Mc Garvey LP. Does idiopathic cough exist? *Lung* 2008, 186(Suppl 1):S78–S81
 50. Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest* 2005, 127:1710–1713
 51. Morice AH. The cough hypersensitivity syndrome: A novel paradigm for understanding cough. *Lung* 2010, 188(Suppl 1):S87–S90
 52. Hull JH, Menon A. Laryngeal hypersensitivity in chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2015, 35:111–116
 53. Lin L, Poh KL, Lim TK. Empirical treatment of chronic cough - a cost effectiveness analysis. *Proc AMIA Symp* 2001, 1:383–387
 54. Pratter MR, Bartter T, Akers S et al. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993, 119:977–986
 55. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996, 156:997–1004
 56. Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G et al. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002, 121:1051–1057
 57. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J et al. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanism. *Thorax* 2002, 57:643–648
 58. Maniscalco M, Faraone S, Matteo S et al. Extended analysis of exhaled and nasal nitric oxide for the evaluation of chronic cough. *Respir Med* 2015, 109:970–974
 59. Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk S. Exhaled nitric oxide in evaluation of young adults with chronic cough. *J Asthma* 2009, 46:692–698
 60. Dweik R, Boggs P, Erzurum S et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184:602–615
 61. Pratter MR, Brightling CE, Boulet LP et al. An empiric integrative approach to the management of cough. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006, 129:222S–231S
 62. Ciprandi G, Tosca M, Ricca V et al. Cetirizine treatment of allergic cough in children with pollen allergy. *Allergy* 1997, 52:752–754
 63. Gawchik S, Goldstein S, Prenner B et al. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 90:416–421
 64. Macedo P, Saleh H, Torrego A et al. Postnasal drip and chronic cough: an open international study. *Respir Med* 2009, 103:1700–1705
 65. Vaezi MF, Hagaman DD, Slaughter JC et al. Proton pump inhibitor therapy improves symptoms in postnasal drainage. *Gastroenterology* 2010, 139:1887–1893
 66. Irwin RS, Madison JM. The persistently troublesome cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165:1469–1474
 67. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J et al. *Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults*. Cochrane Database Syst Rev 2011, (1): CD004823
 68. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N et al. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2013, 143:605–612
 69. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux intervention for chronic cough associated with gastroesophageal reflux. *Br Med J* 2008, 332:11–17
 70. Han-Jing LV, Qiu ZM. Refractory cough due to gastroesophageal reflux: Definition, mechanism and management. *World J Methodol* 2015, 5:149–156
 71. Lugesani M, Aramini B, Daddi N et al. Effectiveness of antireflux surgery for the cure of chronic cough associated with gastroesophageal reflux disease. *World J Surg* 2015, 39:208–215
 72. Birring SS, Ing AJ, Chan K et al. Obstructive sleep apnoea: a cause of chronic cough. *Cough* 2007, 3:7

73. Yancy WS Jr, Mc Groy DC, Coeytaux RR et al. Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013, 144:1827–1838
74. Yousaf N, Monteiro W, Parker D et al. Long-term low-dose erythromycin in patients with unexplained chronic cough: a double-blind placebo controlled trial. *Thorax* 2010, 65:1107–1110
75. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012, 380:1583–1589
76. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomised controlled trial. *Chest* 2016, 149:639–648
77. Gibson PG, Vertigan AE. Gabapentin in chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2015, 35:145–148
78. Abdulgawi R, Dockry R, Holt K et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015, 385:1198–1205
79. Gibson PG, Vertigan AE. Speech pathology for chronic cough: a new approach. *Pulm Pharmacol Ther* 2009, 22: 159–162

Πώς μπορεί να βελτιωθεί η συμμόρφωση του ασθενούς που υποβάλλεται σε ανοσοθεραπεία;

A. Δημητρίου,¹ Κ. Πίτσιος²

¹Αλλεργιολογικό Ιατρείο, Χαλκίδα,
²Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Κύπρος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η έλλειψη συμμόρφωσης στη θεραπεία αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα της ιατρικής κοινότητας. Η ανοσοθεραπεία είναι θεραπεία μεγάλης διάρκειας που επηρεάζεται σημαντικά από τη συμμόρφωση του ασθενούς. Οι αλλεργιολόγοι αντιμετωπίζουν συχνά τα προβλήματα περιορισμένης συμμόρφωσης στο σχήμα ανοσοθεραπείας και της πρόωρης διακοπής της. Τα αίτια της μειωμένης συμμόρφωσης ποικίλλουν. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η προσέγγιση του προβλήματος αλλά και το να δώσει χρήσιμες συμβουλές για τη βελτίωση της συμμόρφωσης, σύμφωνα με τα συμπεράσματα σχετικών μελετών.

1. Εισαγωγή

Η συμμόρφωση των ασθενών μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας. Η περιορισμένη συμμόρφωση σε ένα θεραπευτικό σχήμα αποτελεί συχνό πρόβλημα στην ιατρική και συνήθως εμποδίζει την ίαση της νόσου, ενώ παράλληλα μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα νοσηλείας.¹⁻⁴ Ακόμη, αναφορικά με το δημόσιο σύστημα υγείας η μη-συμμόρφωση αποτελεί δημόσια σπατάλη, αφενός επειδή συνταγογραφούνται

How can adherence to allergen immunotherapy be increased?

A. Dimitriou,¹ C. Pitsios²

¹Allergy Private Practice, Chalkida, Greece,
²Medical School, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

ABSTRACT Nonadherence is a common problem in medicine. Allergen immunotherapy is a long-term treatment that is highly affected by the adherence of patients. Allergists often have to face patients' non-adherence to AIT's schedule and the premature discontinuation of the treatment. There are controversial data on the extension of the problem, on which route is mostly connected to non-adherence and on the main reasons of the problem. The aim of the present paper is to review the problem of non-adherence to allergen immunotherapy and to offer tips on how to increase adherence, based on relevant studies.

φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται και αφετέρου επειδή η αποτυχία πλήρους ίασης (ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς διάρκειας θεραπείας) συνεπάγεται εκ νέου δαπάνες υγείας.¹⁻⁴

Αν και στην ελληνική γλώσσα χρησιμοποιούμε τον όρο συμμόρφωση, στην αγγλική υπάρχουν δύο όροι που συχνά χρησιμοποιούνται ως συνώνυμα, ενώ δεν είναι: "adherence" και "compliance". Θα μπορούσαμε να μεταφράσουμε τους όρους αυτούς αντίστοιχα ως «συνέπεια» και «συμμόρφωση».

Κ. Πίτσιος

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου,
Τ.Θ. 20537, 1678 Λευκωσία, Κύπρος
e-mail: pitsios@yahoo.com

C. Pitsios

Medical School, University of Cyprus,
P.O. Box 20537, 1678 Nicosia, Cyprus
e-mail: pitsios@yahoo.com

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ ο όρος adherence (συνέπεια) αναφέρεται στον «βαθμό που η συμπεριφορά ενός ατόμου, όπως η λήψη ενός φαρμάκου η τήρηση δίαιτας ή οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, ανταποκρίνονται στις οδηγίες του ιατρού με τις οποίες έχει συμφωνήσει κι ο ασθενής».¹

Η διαφοροποίηση από τον όρο compliance (συμμόρφωση) είναι πως αυτός περιέχει την έννοια του παθητικού ρόλου του ασθενούς, που αποδέχεται χωρίς περιθώριο προσωπικής γνώμης, τις οδηγίες του θεράποντα. Έτσι η «συμμόρφωση» περιγράφει τον βαθμό στον οποίο οι ασθενείς ακολουθούν τις ιατρικές συμβουλές και λαμβάνουν τα συνταγογραφημένα φάρμακα, επομένως η «μη-συμμόρφωση» σημαίνει ότι οι ασθενείς δεν ακολουθούν τις ιατρικές οδηγίες, ενώ υποχρεούνται. Από την άλλη μεριά, η «συνέπεια» περιγράφει τον βαθμό στον οποίο οι ασθενείς συμφωνούν να ακολουθήσουν τις ιατρικές συμβουλές, οπότε η «μη-συνέπεια» σημαίνει ότι οι ασθενείς δεν επιθυμούν να ακολουθήσουν τις συμβουλές.⁴

Αξίζει να σημειωθεί πως στην Αγγλική χρησιμοποιείται και ο όρος concordance (συμφωνία), που περιγράφει τη διμερή συμμετοχή ιατρού και ασθενούς στη λήψη μιας θεραπευτικής απόφασης.⁴ Χρησιμοποιείται για να περιγράψει την κοινή απόφαση για τη θεραπεία. Αν και καλό θα ήταν να αρχίσει να χρησιμοποιείται ο όρος «συνέπεια στην αγωγή» και στην Ελλάδα, στο κείμενο που ακολουθεί θα χρησιμοποιηθεί ο όρος συμμόρφωση, για λόγους καθαρά ευκολίας του αναγνώστη, ώστε να μη διαβάσει έναν όρο που τον «ξενίζει».

Ο ΠΟΥ έχει μελετήσει τη συμμόρφωση στη θεραπεία πολλών διαφορετικών νοσημάτων και στις μελέτες του έχει φανεί ότι η συμμόρφωση είναι πολύ καλή όταν αφορά στη θεραπεία οξείας νόσου, λιγότερο καλή στις χρόνιες παθήσεις και πολύ φτωχή όταν πρόκειται για προληπτικές παρεμβάσεις.¹ Υπάρχει πολύ μεγάλη διακύμανση στη συμμόρφωση νοσημάτων όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, η επιληψία και η λήψη αντιρετροϊκής αγωγής HIV λοίμωξης, με τη μη-συμμόρφωση να κυμαίνεται μεταξύ 40% και 90%.¹

Οι περισσότεροι αλλεργιολόγοι έχουν εμπειρία από την περιορισμένου βαθμού συμμόρφωση

στην αντιασθματική θεραπεία. Η μη-συμμόρφωση στην αντιασθματική αγωγή κυμαίνεται σε 30–70% και είναι ίσως ο πιο σημαντικός λόγος για τον κακό έλεγχο της νόσου των αλλεργικών ασθενών.^{1,5–8} Η μη-συμμόρφωση του ασθενούς με άσθμα μπορεί να αναφέρεται στην ατελή χρονική ολοκλήρωση της αγωγής, στην απώλεια δόσεων, στη λανθασμένη λήψη, αλλά ακόμη και στην άρνηση να λάβει αγωγή. Περιορισμένη συμμόρφωση παρατηρείται σε όλες τις αντιαλλεργικές αγωγές και συχνά συνοδεύονται από ρήσεις όπως «είμαι κατά των φαρμάκων».

Η ανοσοθεραπεία (ΑΝΘ) αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για την αναπνευστική αλλεργία και την αλλεργία στο δηλητήριο Υμενοπτέρων.^{9–11} Προκειμένου να είναι αποτελεσματική θα πρέπει να χορηγηθεί για τουλάχιστον 3 έτη όσον αφορά στην αναπνευστική αλλεργία και 5 έτη στη θεραπεία με δηλητήρια Υμενοπτέρων.¹² Η τακτική χορήγηση της ΑΝΘ σε προκαθορισμένα διαστήματα (π.χ. ανά μήνα για την ενέσιμη ΑΝΘ με αεροαλλεργιογόνα) είναι επίσης υποχρεωτική, ενώ τέλος καθοριστικός παράγοντας για την επιτυχία είναι η λήψη της κατάλληλης δόσης.^{9,10}

Η φτωχή συμμόρφωση στην ανοσοθεραπεία, που σχετίζεται είτε με τη συνολική διάρκεια της θεραπείας, με τον προ-καθορισμένο διάστημα διενέργειας ανοσοθεραπείας (ενέσιμη χορήγηση ή από του στόματος λήψη) ή με τη δόση (που στην περίπτωση της υπογλώσσιας είναι ευθύνη του ασθενούς ή του γονέα σε περίπτωση παιδιών) οδηγεί σε μειωμένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας.^{9,10,12} Το παρόν άρθρο αποσκοπεί στο να περιγράψει το πρόβλημα καθώς και στο να προσφέρει συμβουλές για τη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία.

2. Το μέγεθος του προβλήματος

Πολλές είναι οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί για να αξιολογήσουν τη συμμόρφωση στην ανοσοθεραπεία με αλλεργιογόνα, που όμως παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, λόγω χρήσης διαφορετικών μεθοδολογιών.^{13–22}

Η συμμόρφωση στην υποδόρια ανοσοθεραπεία μπορεί να καταγραφεί με μεγαλύτερη ακρίβεια από αυτή στην υπογλώσσια. Η υποδόρια ανοσοθεραπεία εκτελείται από τον αλλεργιολόγο που μπορεί να καταγράψει τα διαστήματα επίσκεψης αλλά και τη διάρκειά της. Αντίθετα στην υπογλώσσια ανοσοθεραπεία η καταγραφή της συμμόρφωσης απαιτεί συνεργασία και ειλικρίνεια από τον ασθενή, οπότε θα πρέπει να γίνεται με συγκεκριμένη μεθοδολογία ώστε να είναι όσο πιο ακριβής είναι δυνατόν.

Η άμεση μέθοδος μέτρησης στο αίμα ή στα ούρα του ασθενούς των επιπέδων ενός φαρμάκου μπορεί να αξιολογήσει μεταξύ άλλων και τη συμμόρφωσή του στη λήψη της αγωγής. Η χρήση αυτής της μεθόδου είναι δύσκολο να εφαρμοσθεί στη μελέτη συμμόρφωσης στην ΑΝΘ, αφού για παράδειγμα με τέτοια μέθοδο δεν μπορούν να μετρηθούν –τουλάχιστον με συμβατικό τρόπο– τα επίπεδα αλλεργιογόνου στο αίμα. Για τον λόγο αυτόν χρειάζονται έμμεσοι μέθοδοι. Αυτές μπορεί να βασίζονται σε πληροφορίες που δίνονται από τους ασθενείς ή από τη μέτρηση της εναπομείνουσας δόσης στα φιαλίδια υπογλώσσιας ΑΝΘ.¹³ Οι μεθοδολογίες που χρησιμοποιούνται χρησιμοποιούν πληροφορίες από τη χειρόγραφη συμπλήρωση ημερήσιων καρτών (ένα είδος ημερολογίου) ή σε υπολογιστή, μετρώντας ο ιατρός τα μεσοδιαστήματα της συνταγογράφησης εμβολίων και τέλος με δομημένα ερωτηματολόγια που δίνονται στον ασθενή κατά τη διάρκεια της επίσκεψης ή μέσω τηλεφώνου.¹³ Παρόλ' αυτά οι περισσότερες μέθοδοι στηρίζονται στην ειλικρίνεια και την τυπικότητα των ασθενών.¹⁴

Υπάρχουν δεδομένα με θέμα τη συμμόρφωση στην ανοσοθεραπεία, τόσο από "real life" ή «καταγραφής της πραγματικότητας» μελέτες, όσο και από κλινικές μελέτες. Παρόλο που στις περισσότερες μελέτες καταγραφής της πραγματικότητας παρουσιάζεται χαμηλή συμμόρφωση στην ΑΝΘ, οι κλινικές μελέτες αναφέρουν μη-ρεαλιστικά υψηλά ποσοστά συμμόρφωσης.¹⁴ Μια υπόθεση που εξηγεί την αντίθεση αυτή είναι η σημαντική μεροληψία που υπάρχει πολλές φορές στις κλινικές μελέτες. Οι ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες που μελετούν τη συμμόρφωση στην αγωγή, ξεκινούν να χρησιμοποιούν τα φάρμακά τους και πάλι τακτικά

όταν η επίσκεψη ελέγχου της κλινικής μελέτης πλησιάζει.¹⁵ Αυτό συμβαίνει επειδή γνωρίζουν πως θα ελεγχθούν, οπότε καταγράφεται παροδική βελτίωση της συμμόρφωσης.

Πολλές μελέτες δεν αναφέρουν στοιχεία που να διαχωρίζουν τη μη-συμμόρφωση (ασταθή πρόσληψη υπογλώσσιας ΑΝΘ) από τη διακοπή της. Η μελέτη EASY που πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία ήταν μια real-life μελέτη σε παιδιά που εκτίμησε τη μη-συμμόρφωση με τη χρήση τηλεφωνημάτων.¹⁶ Οι ερευνητές καλούσαν και ζητούσαν την καταγραφή των φιαλιδίων μονοδόσεων του SLITOne που δεν είχαν χρησιμοποιηθεί.¹⁶ Άλλες μελέτες προσεγγίζουν τη συμμόρφωση καταγράφοντας τη συχνότητα συνταγογράφησης, μετρώντας το εναπομείναν περιεχόμενο με πιπέτες ή ζυγίζοντάς το και συγκρίνοντάς το με το αναμενόμενο.^{14,17,18} Τα ποσοστά συμμόρφωσης στην υπογλώσσια ΑΝΘ κυμαίνονται από 29 έως και 91% σε μεγάλης διάρκειας μελέτες.

Η διακοπή της ΑΝΘ είναι πολύ πιο εύκολο να εκτιμηθεί από τη μη-συμμόρφωση στην υπογλώσσια ΑΝΘ. Το εύρος του ποσοστού της διακοπής στις διάφορες μελέτες είναι πολύ μεγάλο: 6–84% για την υποδόρια ΑΝΘ και 14–93% για την υπογλώσσια.¹⁹ Έχουν διεξαχθεί μελέτες που συνέκριναν άμεσα τη διακοπή της υποδόριας θεραπείας έναντι της διακοπής της υπογλώσσιας, με τις περισσότερες να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς σταματούν πρόωρα και πιο συχνά την υπογλώσσια σε σχέση με την υποδόρια. Οι διαφορές ποσοστών που παρουσιάζουν οι ποικίλες μελέτες αναφορικά με τη διακοπή της ΑΝΘ μπορεί επίσης να ερμηνευθεί από τη χρήση διαφορετικής μεθοδολογίας, αλλά και από τις διαφορές των πληθυσμών που μελετήθηκαν.

3. Ποιοι είναι οι λόγοι για «κακή» συμμόρφωση και διακοπή της ανοσοθεραπείας

Η μελέτη PASTE είναι μια μεγάλη ευρωπαϊκή μελέτη σχετικά με τη συμμόρφωση στα τρία είδη ανοσοθεραπείας (υπογλώσσια, υποδόρια με εκχυλίσματα αεροαλλεργιογόνων και υποδόρια με δηλητήρια Υμενοπτέρων).²³ Η μελέτη αυτή διεξήχθη σε 8 χώρες (Γερμανία, Γεωργία, Ελλάδα, Ισπανία, Ιταλία,

Ολλανδία, Πολωνία, Πορτογαλία), διήρκησε 3 χρόνια και απαιτούσε την τακτική ηλεκτρονική καταχώρηση των δεδομένων ανά 4 μήνες, από τους αλλεργιολόγους που συμμετείχαν.²³ Σύμφωνα με τα προκαταρκτικά αποτελέσματα, το 88% των ασθενών που ολοκλήρωσαν τη μελέτη δεν παρέλειψε καμία δόση, ενώ το ποσοστό διακοπής ήταν 16% για την υπογλώσσια και 20,6% για την υποδόρια ανοσοθεραπεία.²⁴ Οι λόγοι μη συμμόρφωσης περιελάμβαναν οξεία νόσο και αμέλεια, ενώ η διακοπή οφειλόταν κυρίως στο οικονομικό κόστος και στη δυσκολία εφαρμογής λόγω έλλειψης χρόνου ή δέσμευση στην εργασία του ασθενούς.²⁴ Τα αποτελέσματα, που δείχνουν τις διαφορές στη συμμόρφωση των ασθενών μεταξύ των χωρών που συμμετείχαν, παραμένουν προς δημοσίευση.

Η υποδόρια ανοσοθεραπεία έχει τα μειονεκτήματα των συχνών ιατρικών επισκέψεων και τον αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση συστηματικών αντιδράσεων και αναφυλαξίας.^{9,10} Αυτοί οι δύο παράγοντες θα μπορούσαν να αποτελούν λόγους «κακής» συμμόρφωσης ή/και διακοπής της ΑΝΘ, ασθενών που κουράστηκαν από τις επισκέψεις στον ιατρό τους ή έχουν βιώσει αλλεργική αντίδραση μετά την ένεση ΑΝΘ. Παρόλο που η επιλογή της υπογλώσσιας ΑΝΘ, που δεν απαιτεί συχνές επισκέψεις και ενέσεις, ενώ είναι και πιο ασφαλή με λιγότερες και πιο ήπιες παρενέργειες, θα μπορούσε να επιλύσει το πρόβλημα της μη-συμμόρφωσης, τελικά η συχνότητα του προβλήματος παραμένει σταθερή.

Οι κύριοι λόγοι διακοπής της υποδόριας ανοσοθεραπείας είναι κυρίως: η ταλαιπωρία του ασθενούς (ενέσιμη χορήγηση, πολλές επισκέψεις), οι οικονομικοί λόγοι (στο κόστος θεραπείας προστίθεται το κόστος ιατρικής επίσκεψης), η καθυστέρηση στην εμφάνιση ευεργετικού αποτελέσματος ή η εμφάνιση άλλης νόσου.¹⁹ Φαίνεται τελικά πως οι τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αλλά και οι συστηματικές αντιδράσεις (6–11% και 1–16% αντίστοιχα) δεν είναι οι κύριοι λόγοι διακοπής ανοσοθεραπείας.¹⁹

Από την άλλη πλευρά, οι κύριοι λόγοι μη-συμμόρφωσης και διακοπής της υπογλώσσιας ανο-

σοθεραπείας είναι: η δυσκολία στην τήρηση της τακτικής λήψης της δόσης (πολλές υποχρεώσεις, καθημερινή λήψη), η περιορισμένη σε σχέση με την αναμενόμενη από τους ασθενείς αποτελεσματικότητα, αλλά και το κόστος, ενώ πιο σπάνια είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες ή η εμφάνιση άλλου νοσήματος.^{19,25–29}

Τα προαναφερθέντα δεδομένα μειωμένης συμμόρφωσης έχουν περιγραφεί σε ανασκόπηση από τους Cox et al και είναι παρόμοια και για τις δύο οδούς της ανοσοθεραπείας.¹⁹ Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, αυτές συνήθως εμφανίζονται κατά τις πρώτες επισκέψεις και είναι σίγουρα πιο συχνές στην υποδόρια θεραπεία σε σχέση με την υπογλώσσια. Δεν είναι καταγεγραμμένος ο βαθμός στον οποίο οι αντιδράσεις αυτές επηρεάζουν τη μη-συμμόρφωση και τη διακοπή της υπογλώσσιας θεραπείας, αλλά αν συμβαίνει οφείλεται στις προσδοκίες των ασθενών. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε υποδόρια ανοσοθεραπεία, εφόσον έχουν λάβει σωστή ενημέρωση, έχουν μεγαλύτερη επίγνωση των πιθανών αντιδράσεων και συμφωνούν στο να παραμείνουν στο γραφείο του ιατρού για ένα μικρό χρονικό διάστημα, μετά την ένεση.²⁹ Αντιθέτως, πολλοί ασθενείς που υποβάλλονται σε υπογλώσσια θεραπεία μπορεί να μην αναμένουν αντιδράσεις και γι' αυτό να επηρεάζονται σημαντικά όταν τις εμφανίζουν, ανεξαρτήτως από το αν αυτές είναι λιγότερο σοβαρές και μπορούν να αντιμετωπιστούν εύκολα.¹⁹

Μία αναδρομική μελέτη καταγραφής συνταγογραφημένων εμβολίων πενταετίας, ανέδειξε πληροφορίες από 86.000 ασθενείς.³⁰ Από τη σύγκριση της ολοετούς με την προεποχική υποδόρια ΑΝΘ, ήταν ενδιαφέρον το συμπέρασμα πως η διακοπή προεποχικής ΑΝΘ πριν της ολοκλήρωσης τριετούς θεραπείας ήταν πολύ υψηλότερη σε σύγκριση με την πρώιμη διακοπή ολοετούς (73% vs 40% αντίστοιχα, κατά τη διάρκεια του 3ου χρόνου της θεραπείας).³⁰ Ένα επιπλέον ενδιαφέρον στοιχείο που αξίζει να σημειωθεί είναι ότι καταγράφηκαν υψηλά ποσοστά πρώιμης διακοπής και στην υπογλώσσια ΑΝΘ, όπως 47% κατά τη διάρκεια του 1ου χρόνου, 74% κατά τη διάρκεια του 2ου και 84% κατά τη διάρκεια του 3ου χρόνου θεραπείας.³⁰

Η ηλικία των ασθενών φαίνεται να είναι ένα στοιχείο που επηρεάζει τη συμμόρφωσή τους, με τους ενήλικους να δείχνουν φτωχότερη συμμόρφωση σε σχέση με τα παιδιά (5–11 ετών).³⁰ Το τελευταίο σαν εύρημα έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης που συνδέει τις ηλικίες 16–25 με υψηλότερα επίπεδα διακοπής της θεραπείας ενώ ηλικίες άνω των 40 ετών φαίνεται να συμμορφώνονται πολύ περισσότερο με τη θεραπεία τους.²⁸ Η επεξήγηση μάλλον είναι απλή: όταν οι γονείς αναλαμβάνουν τη χορήγηση της υπογλώσσιας ΑΝΘ η συμμόρφωση είναι υψηλή, ενώ οι έφηβοι είναι «δύσκολοι» ασθενείς.

Άλλοι παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται με την κακή συμμόρφωση των ασθενών είναι: το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, οι πληθυσμοί των μειονοτήτων, η έλλειψη ασφαλιστικής κάλυψης των εξόδων της θεραπείας και η μετακόμιση από τη μόνιμη κατοικία.^{14,19,24}

4. Πώς μπορούμε να βελτιώσουμε τη συμμόρφωση

Συχνά φαίνεται ότι οι προσδοκίες του ασθενούς από τη θεραπεία δεν ταυτίζονται με τις προσδοκίες του ιατρού, π.χ. οι αλλεργιολόγοι αναμένουν βαθμιαία μείωση των συμπτωμάτων και της χρήσης αντιαλλεργικών φαρμάκων, ενώ πολλοί ασθενείς αναμένουν άμεσα αποτελέσματα.^{26,31} Η εκπαίδευση και η σωστή πληροφόρηση των υποψηφίων για ΑΝΘ ασθενών είναι πολύ σημαντικές και φαίνεται ότι όταν γίνονται σωστά, μειώνουν σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που διακόπτουν πρώιμα τη θεραπεία.³² Οι καλά ενημερωμένοι ασθενείς που συμφωνούν στο να ακολουθήσουν μια μακροχρόνια ΑΝΘ η οποία προσφέρει αργή αλλά σταθερή βελτίωση των συμπτωμάτων και έχει τον κίνδυνο πιθανών αντιδράσεων είναι πιο πιθανό να συμμορφωθούν καλύτερα και να ολοκληρώσουν τη θεραπεία τους.³³

Μια εκπαιδευτική συνεδρία συνιστάται να γίνεται κατά τη χορήγηση της πρώτης δόσης ΑΝΘ. Η ενημερωτική συνεδρία είναι ιδιαίτερα σημαντική για τους ασθενείς που θα ακολουθήσουν υπογλώσσια ΑΝΘ, η οποία λαμβάνεται στο σπίτι.³⁴ Σε μια μελέτη

που διεξήχθη στην Ιταλία προσφέρθηκε μια εκπαιδευτική συνεδρία 90 λεπτών σε ασθενείς που θα ακολουθούσαν υπογλώσσια θεραπεία.³² Η συζήτηση περιελάμβανε τις συνέπειες της υπογλώσσιας ΑΝΘ, τι να περιμένουν και πότε θα βελτιωθεί η κλινική τους εικόνα, τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και το πώς να τις διαχειριστούν, τη συνολική χρονική διάρκεια της θεραπείας και τον τρόπο συντήρησης του προϊόντος.³⁰ Στο επόμενο διάστημα με τηλεφωνικές κλήσεις γινόταν η αξιολόγηση της λήψης και προγραμματιζόταν επανεξέταση. Έναν χρόνο αργότερα, καταγράφηκε διακοπή της τάξης του 12% σε αυτή την ομάδα. Αντίθετα, στο ίδιο διάστημα η διακοπή αφορούσε σε περισσότερο από διπλάσιους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, η οποία δεν συμμετείχε σε εκπαιδευτική συνεδρία και παρακολούθηση "follow-up".³²

Δύο διαφορετικές μελέτες που έγιναν στο Ισραήλ και την Ταϊλάνδη κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι περισσότεροι ασθενείς γνώριζαν ότι η ΑΝΘ θα διαρκούσε περισσότερο από ένα έτος, αλλά μόνο το 40% είχε συνειδητοποιήσει πως η συνολική διάρκεια θα ήταν 3 έτη.^{31,35} Η σωστή κατανόηση του χρονοδιαγράμματος της ΑΝΘ μπορεί να βελτιώσει τη συμμόρφωση. Οι συχνές επισκέψεις για την υποδόρια ΑΝΘ μπορεί να είναι ενοχλητικές, αλλά προσφέρουν στους ασθενείς την ευκαιρία να συναντούν πολύ συχνά τους νοσηλευτές και τους ιατρούς τους και να τους απευθύνουν τις ερωτήσεις τους. Αντίστοιχα, οι επισκέψεις παρακολούθησης ασθενών, που μπορεί να γίνονται μαζί με τη συνταγογράφηση, στο πλαίσιο της υπογλώσσιας ΑΝΘ φαίνεται να αυξάνουν τη συμμόρφωση διατηρώντας μια στενή σχέση ιατρού-ασθενούς. Σε μια μελέτη σχετικά με παιδιά που λάμβαναν υπογλώσσια ΑΝΘ, η τρίμηνη επανεξέταση συνδέθηκε με καλύτερη συμμόρφωση σε σύγκριση με επισκέψεις ανά 6 μήνες ή ετησίως.³⁶

Η προεποχική ΑΝΘ γίνεται κάθε χρόνο πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς που την επιλέγουν πολλές φορές αμελούν να συνταγογραφήσουν εγκαίρως τη θεραπεία τους για την επόμενη χρονιά κι αυτό συμβαίνει επειδή περνούν ένα μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς αλλεργικά συμπτώματα (το διάστημα εκτός γυρεοφορίας του ένοχου αλ-

λεργιογόνου) κατά το οποίο δεν χρειάζεται να επισκεφθούν τον αλλεργιολόγο τους.^{24,30} Η διατήρηση της επαφής του αλλεργιολόγου με τους ασθενείς αυτούς, έστω και τηλεφωνικά προκειμένου να γίνει υπενθύμιση της συνταγογράφησης και της έναρξης της ΑΝΘ, είναι πολύ σημαντική ώστε να μη διακόψει ο ασθενής τη θεραπεία του.

Οι μακρές ώρες αναμονής και οι δυσκολίες επικοινωνίας με το προσωπικό μιας αλλεργιολογικής μονάδας έχουν καταχωρηθεί ως αίτια κακής συμμόρφωσης.^{25,37} Στην πόλη της Μπρέσια της Ιταλίας παρατηρήθηκε ότι περίπου το 75% των ασθενών σε υπογλώσσια ΑΝΘ δεν ανανέωναν τις συνταγές τους, λόγω δυσκολίας τηλεφωνικής επικοινωνίας για προγραμματισμό της συνταγογράφησης ή για να απευθύνουν ερωτήσεις σχετικά με τις παρενέργειες.³⁷ Το καθήκον της επικοινωνίας με τους ασθενείς ανατέθηκε σε γραμματέα που υπενθύμιζε τις ανανεώσεις των συνταγογραφήσεων και διευκόλυνε την επικοινωνία με τους ιατρούς τους. Χρησιμοποίησε μια βάση δεδομένων (σε excel) των ασθενών και πραγματοποιούσε τυχαίες περιοδικές κλήσεις ή τους έστειλε μηνύματα μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου. Διαπιστώθηκε ότι η διακοπή της υπογλώσσιας ΑΝΘ μειώθηκε από 26,9% πριν, σε 2,9% με τη γραμματειακή υποστήριξη.³⁷

Σημαντική φαίνεται πως είναι η εμπλοκή του ασθενούς σε συναπόφαση αναφορικά με το είδος της ΑΝΘ που θα επιλεγεί.^{8,14,29} Οι σχετικές πληροφορίες που θα βοηθήσουν στην επιλογή θα πρέπει να παρέχονται με σαφήνεια από τον ιατρό. Παραταύτα για ορισμένους ασθενείς είναι θεμιτό η λήψη της απόφασης να γίνει από τον ιατρό τους.¹⁴ Όσον αφορά στους ασθενείς που αποφασίζουν μόνοι τους, φαίνεται ότι επιλέγουν κυρίως με βάση την ευκολία του θεραπευτικού πρωτοκόλλου και την τεχνική της εφαρμογής του.²⁹

Μερικοί ασθενείς αποφεύγουν την υποδορία ΑΝΘ λόγω του φόβου των ενέσεων, ενώ άλλοι αποφεύγουν την υπογλώσσια ΑΝΘ αναγνωρίζοντας την πιθανότητα να αμελούν τη λήψη των σταγόνων.²⁹ Αναφορικά με τον φόβο της ένεσης υπάρχουν διαθέσιμες στο εμπόριο συσκευές που μπορούν να προσφέρουν εξαιρετική μείωση του

πόνου με διαφορετικές μεθόδους. Η μία συσκευή είναι δονούμενη και έχει μια παγωμένη επιφάνεια ενώ μία άλλη έχει επιφάνεια μικρών πλαστικών στρογγυλεμένων κόμπων που πιέζονται απαλά πάνω στο δέρμα.

Προκειμένου να επιλυθεί το πρόβλημα της συμμόρφωσης, προτείνεται μια προσέγγιση από τον ιατρό που να έχει επίκεντρο τη φροντίδα του ασθενούς.^{8,14,26} Ένας φιλικός ιατρός, που δείχνει ειλικρινές ενδιαφέρον για το πρόβλημα του ασθενούς με υπομονή, κερδίζει την εμπιστοσύνη.¹⁴ Ο θεράπων πρέπει να κοιτάζει τον ασθενή στα μάτια όταν του μιλά και να θέτει ερωτήσεις ανοικτού τύπου, τέτοιες δηλαδή που δεν απαντούνται με ναι ή όχι, έτσι ώστε να καλλιεργείται ο διάλογος και τελικά η επικοινωνία με τον άνθρωπο που προσδοκάμε να θεραπεύσουμε.¹⁴

Στις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI) επισημαίνεται η εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τη δράση της ΑΝΘ και τη συμμόρφωση με τις κανονικές δόσεις για τρία έτη θεραπείας.³⁵ Προτείνονται τακτικές επισκέψεις, κάθε 3 μήνες, για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε υπογλώσσια ΑΝΘ, ενώ προτείνεται και η χρήση ηλεκτρονικών υπενθυμίσεων.³ Εναλλακτικά, οι υπάρχουσες εφαρμογές Apps κινητής τηλεφωνίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ηλεκτρονικές υπενθυμίσεις, παρέχοντας επίσης πληροφορίες για την ανοσοθεραπεία, με μηνύματα και αντίστοιχα παιχνίδια.³⁸

5. Συμπεράσματα

Ο πίνακας 1 συνοψίζει τις προτεινόμενες συμβουλές για τη βελτίωση της συμμόρφωσης στην ΑΝΘ. Πρέπει να γίνει σαφές στους ασθενείς ότι η βελτίωση της δικής τους υγείας είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη συμμόρφωση. Η ασφάλεια της ΑΝΘ τίθεται σε κίνδυνο όταν δεν τηρούνται τα μεσοδιαστήματα των δόσεων (τόσο στην ενέσιμη όσο και στην υπογλώσσια ΑΝΘ). Οι αλλεργιολόγοι μπορούν να ακολουθήσουν τις προτεινόμενες συμβουλές προσαρμόζοντάς τις βέβαια στο εκάστοτε πολιτιστικό, οικονομικό και επαγγελματικό υπόβαθρο των ασθενών.

Πίνακας 1. Συμβουλές για βελτίωση της συμμόρφωσης του ασθενούς.

Τι να κάνετε	Πώς να το κάνετε
Ενημέρωση ασθενών	Εκπαιδευτικές συνεδρίες πριν από την έναρξη της ΑΝΘ. Εξηγήστε με απλά λόγια: <ul style="list-style-type: none"> • Πώς λειτουργεί η ΑΝΘ • Τη συνήθως αργή έναρξη στη βελτίωση των συμπτωμάτων • Την πιθανή ανάγκη για συνέχιση της φαρμακοθεραπείας κατά τη διάρκεια της ΑΝΘ • Τις πιθανές παρενέργειες της ΑΝΘ και τον τρόπο αντιμετώπισής τους • Τη συνολική διάρκεια της θεραπείας • Τον τρόπο συντήρησης των προϊόντων της υπογλώσσιας ΑΝΘ
Επαναληπτικές συνεδρίες σε ασθενείς που ακολουθούν υπογλώσσια θεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> • Προγραμματίστε συναντήσεις κάθε 3 μήνες • Ελέγξτε τη συμμόρφωση διακριτικά και παρακινήστε τους να ακολουθήσουν τις συμβουλές ώστε να υπάρξει αποτελεσματικότητα
Προτείνετε την ολοετή ΑΝΘ	Στην περίπτωση που έχει συνταγογραφηθεί η προεποχική ΑΝΘ, να διατηρείτε επαφή με τους ασθενείς, υπενθυμίζοντάς τους την προγραμματισμένη επανεξέταση και συνταγογράφηση
Χρήση γραμματειακής υποστήριξης	Για ιατρεία που δεν μπορούν να προσλάβουν γραμματέα εναλλακτικά μπορεί να δοκιμαστεί υπηρεσία τηλεφωνικής γραμματείας
Μείωση του χρόνου αναμονής	Προγραμματίστε τις επισκέψεις ΑΝΘ σε διαφορετική ώρα από τους άλλους ασθενείς. Κάτι τέτοιο βοηθά και στην άμεση ανίχνευση και αντιμετώπιση μιας συστημικής αντίδρασης που οφείλεται στην ΑΝΘ
Συναπόφαση ασθενούς-ιατρού για το είδος ΑΝΘ	Εξηγήστε τις επιλογές προϊόντων που εμπιστεύεστε. Ακολουθήστε την προτίμηση του ασθενούς
Ελάττωση του πόνου των ενέσεων Ουσιαστική επαφή με τους ασθενείς	Κυρίως σε παιδιά χρησιμοποιήστε μη επεμβατικές συσκευές Δείξτε ειλικρινές ενδιαφέρον για τους ασθενείς. Κοιτάξτε τους στα μάτια κατά τη διάρκεια της συνομιλίας σας
Φιλική συμπεριφορά Ερωτήσεις ανοικτού τύπου	Προσπαθήστε να χαμογελάτε Ρωτήστε «πώς αισθάνεστε από την τελευταία επίσκεψή σας» ή «πότε ήταν η τελευταία φορά που λάβατε αντιαλλεργικά φάρμακα για αντιμετώπιση εκτάκτων συμπτωμάτων»

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization(WHO). WHO - *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*. WHO, 2015. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en. Assessed 16/9/2018
2. Scott DM, Christensen T, Zhang A et al. Does improved medication adherence reduce inpatient hospital expenditures? *Int J Pharm Healthc Mark* 2017, 11:248–270
3. Cleemput I, Kesteloot K. Economic implications of non-compliance in health care. *Lancet* 2002, 359:2129–2130

4. European Patients' Forum. *Adherence and Concordance. Eur Patients Forum (EPF) 2015*, http://www.eu-patient.eu/globalassets/policy/adherence-compliance-concordance/adherence-paper-final-rev_external.pdf. Assessed: 31/8/2018
5. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: Implications for asthma treatment. *Chest* 2006, 130:S65–S72
6. Lavorini F. The challenge of delivering therapeutic aerosols to asthma patients. *ISRN Allergy* 2013, 102418
7. Spector S. Noncompliance with asthma therapy--are there solutions? *J Asthma* 2000, 37:381–388
8. Weinstein AG. Asthma treatment and noncompliance. *Del Med J* 2000, 72:209–213
9. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy* 2017, 7:24
10. Dhimi S, Zaman H, Varga EM et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017, 72:342–365
11. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018, 73:765–798
12. Canonica GW, Cox L, Pawankar R et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014, 7:6
13. Antico A. Long-term adherence to sublingual therapy: literature review and suggestions for management strategies based on patients' needs and preferences. *Clin Exp Allergy* 2014, 44:1314–1326
14. Bender BG, Lockey RF. Solving the Problem of Non-adherence to Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016, 36:205–213
15. Feinstein AR. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch Intern Med* 1990, 150:1377–1378
16. Passalacqua G, Musarra A, Pecora S et al. Quantitative assessment of the compliance with once-daily sublingual immunotherapy in children (EASY Project: Evaluation of A novel SLIT formulation during a Year). *Pediatr Allergy Immunol* 2007, 18:58–62
17. Marogna M, Spadolini I, Massolo A et al. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: Clinical efficacy and more. *Allergy* 2004, 59:1205–1210
18. Röder E, Berger MY, De Groot H et al. Sublingual immunotherapy in youngsters: Adherence in a randomized clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2008, 1659–1667
19. Cox LS, Hankin C, Lockey R. Allergy immunotherapy adherence and delivery route: Location does not matter. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014, 2:156–160
20. Hsu NM, Reisacher WR. A comparison of attrition rates in patients undergoing sublingual immunotherapy vs subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012, 2:280–284
21. Kiel MA, Röder E, Gerth Van Wijk R et al. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 132:353–360
22. Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K et al. Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr Med Res Opin* 2011, 27:855–861
23. Makatsori M, Senna G, Pitsios C et al. Prospective adherence to specific immunotherapy in Europe (PASTE) survey protocol. *Clin Transl Allergy* 2015, 5:17
24. Makatsori M, Lleonart R, Pitsios C et al. Prospective adherence to specific immunotherapy in Europe (PASTE)-a three year survey. *Allergy* 2017, 72:202–203
25. Lemberg ML, Berk T, Shah-Hosseini K et al. Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: Patient adherence at a large German allergy center. *Patient Prefer Adherence* 2017, 11:63–70
26. Musa F, Al-Ahmad M, Arifhodzic N et al. Compliance with allergen immunotherapy and factors affecting compliance among patients with respiratory allergies. *Hum Vaccin Immunother* 2017, 13:514–517
27. Scurati S, Frati F, Passalacqua G et al. Adherence issues related to sublingual immunotherapy as perceived by allergists. *Pat Pref Adherenc* 2010, 4:141–145
28. Rhodes BJ. Patient dropouts before completion of optimal dose, multiple allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999, 82:281–286
29. Sánchez J. Adherence to allergen immunotherapy improves when patients choose the route of administration: Subcutaneous or sublingual. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015, 43:436–441
30. Egert-Schmidt AM, Kolbe JM, Mussler S et al. Patients' compliance with different administration routes for allergen immunotherapy in Germany. *Pat Prefer Adherenc* 2014, 8:11475–11481
31. Sade K, Berkun Y, Dole Z et al. Knowledge and expectations of patients receiving aeroallergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 91:444–448
32. Savi E, Peveri S, Senna G et al. Causes of SLIT discontinuation and strategies to improve the adherence: A pragmatic approach. *Allergy* 2013, 68:1193–1195

33. Calderon MA, Cox L, Casale TB et al. The effect of a new communication template on anticipated willingness to initiate or resume allergen immunotherapy: an internet-based patient survey. *All Asthma Clin Immunol* 2015, 11:17
34. Incorvaia C, Rapetti A, Scurati S et al. Importance of patient's education in favouring compliance with sublingual immunotherapy. *Allergy* 2010, 65:1341–1342
35. Sangasapaviliya A, Pholsuwanchai K. Attitude and knowledge of patients with asthma and allergic rhinitis who received allergen immunotherapy in Phramongkutklao Hospital. *J Med Assoc Thai* 2010, 93:S100–105
36. Vita D, Caminiti L, Ruggeri P et al. Sublingual immunotherapy: Adherence based on timing and monitoring control visits. *Allergy* 2010, 65:668–669
37. Lombardi C. What is the factor that improves adherence to allergen-specific immunotherapy? A secretary! *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015, 114:530–531
38. Alesina R, Milani M, Pecora S. A multicenter, randomized, parallel-group trial assessing compliance, tolerability, safety, and efficacy to treatment with grass allergy tablets in 261 patients with grass pollen rhinoconjunctivitis. *J Allergy (Cairo)* 2012, 673502

**Εποχική κατανομή
(μηνιαία μεταβολή)
των ασθματικών παροξυσμών
σε ασθενείς με άσθμα
και αλλεργία στα ακάρεα
της οικιακής σκόνης
(*D. Pteronyssinus* και *D. Farinae*):
Συγκριτική μελέτη
με μη αλλεργικούς
ασθματικούς ασθενείς**

Χρ. Γρηγορέας,¹ Δ. Παπαθανασίου,²
Κ. Πεταλάς,² Δ. Βούρδας²

¹Αλλεργιολόγος, ²Αλλεργιολόγος, Αλλεργιολογικό Τμήμα,
251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας (251 ΓΝΑ), Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ο καθορισμός των μεταβολών ή διακυμάνσεων ανά μήνα των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) μπορεί να αποτελέσει έναν δείκτη αξιολόγησης των εκλυτικών παραγόντων του άσθματος και να αποβεί χρήσιμος στον σχεδιασμό προληπτικής στρατηγικής για την αντιμετώπιση της νόσου. Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να διαπιστώσουμε τη Μηνιαία Μεταβολή (ΜΜ) των ΑΠ σε ασθματικούς ασθενείς οι οποίοι έχουν τον Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΑΦΑ) που οφείλεται σε αλλεργία στα Ακάρεα της Οικιακής Σκόνης (ΑΟΣ) συγκριτικά με ασθματικούς ασθενείς οι οποίοι έχουν τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΜΑΦΑ). Καταγράψαμε αναδρομικά κατά τη διάρκεια 20 ετών ή 240 μηνών (1990–2009), 590 ΑΠ (370 σε άνδρες και 220 σε γυναίκες) σε 342 ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ και 2.585 ΑΠ (1.335 σε άνδρες και 1.250 σε γυναίκες) σε 1.518 ασθενείς με ΜΑΦΑ. Σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς διενεργήθηκαν 25 Δερματικές Δοκιμασίες (ΔΔ), που έγιναν με την επιδερμική μέ-

**Seasonal distribution
(monthly variation)
in asthma exacerbations
in patients allergic
to house dust mites
(*D. Pteronyssinus* and *D. Farinae*):
Comparative study
in patients
with non allergic asthma**

Chr. Grigoreas,¹ D. Papathanasiou,²
K. Petalas,² D. Vourdas²

¹Allergist, ²Allergist, Department of Allergology,
251 General Air Force Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT The recognition of clear seasonal (monthly) variation of Asthma Exacerbation (AE) in a particular area, may allow preventive strategies to be development. The aim of this study was to determine the seasonal (monthly) variation in AE in asthmatic patients according to a Allergic Asthma Phenotype (AAP) with allergy only to House Dust Mites/HDM) and Nonallergic Asthma Phenotype (NAP). Data were retrospective obtained from the Department of Allergology of 251 General Air Force Hospital (Athens, Greece), between January 1990 and December 2009 (20 years or 240 months). The diagnosis of asthma was confirmed according to history, the symptoms and the respiratory function tests (FEV₁/FVC<0,7 and reversibility upon bronchodilation FEV₁>12% and 200 mL). AE were defined as a deterioration in asthma symptoms resulting in the of a filled prescription for oral corticosteroids or/and emergency department visit or/and hospitalization

Χρ. Γρηγορέας
Μενάνδρου 27, 152 38 Χαλάνδρι, Αθήνα
e-mail: chrgrigoreas@gmail.com

Chr. Grigoreas
27 Menandrou street, GR-152 38 Chalandri, Athens, Greece
e-mail: chrgrigoreas@gmail.com

θοδο του νυγμού (prick) με συνήθη για τη χώρα μας εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (αεροαλλεργιογόνα). Ως θετική ΔΔ θεωρήθηκε η ανάπτυξη σε 20 min δερματικής αντίδρασης με μέση διάμετρο πομφού ≥ 3 mm. Οι ασθματικοί ασθενείς που είχαν θετικές ΔΔ μόνο στα ΑΟΣ χαρακτηρίστηκαν ως ΑΦΑ/ΑΟΣ, ενώ όσοι είχαν αρνητικές όλες τις ΔΔ χαρακτηρίστηκαν ως μη αλλεργικοί (ΜΑΦΑ). Η διάγνωση του άσθματος ετέθη σύμφωνα με το ιστορικό, τα συμπτώματα, τον έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας ($FEV_1/FVC < 0,7$ και στη δοκιμασία βρογχοδιαστολής $FEV_1 > 12\%/200$ mL) και την ανταπόκριση στην αντιασθματική αγωγή. Ως ΑΠ χαρακτηρίστηκε η ανάγκη του ασθματικού ασθενούς για συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα λόγω επιδείνωσης των συμπτωμάτων της νόσου ή/και επίσκεψης σε ΤΕΠ Νοσοκομείου ή/και εισαγωγή στο Νοσοκομείο για το άσθμα. Οι ΑΠ ταξινομήθηκαν ανά μήνα στον οποίο εκδηλώθηκαν για όλα τα έτη της μελέτης και τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως ο μέσος όρος της ΜΜ (%) συγκριτικά με τον Γενικό Μέσο Όρο (ΓΜΟ) ολόκληρης της χρονικής περιόδου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώσαμε ομοιότητες αλλά και διαφορές στην εποχική κατανομή (ΜΜ) σε ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ και ΜΑΦΑ. Στους ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ η ΜΜ των ΑΠ παρουσιάζεται αυξημένη σε 2 χρονικές περιόδους του έτους: (1) τους μήνες της άνοιξης (Μάρτιος, Απρίλιος, Μάιος) και τον Ιούνιο και (2) τους μήνες του φθινοπώρου (Σεπτέμβριος, Οκτώβριος ή/και Νοέμβριος). Αντίθετα όλους τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ εμφανίζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον ΓΜΟ. Η παραπάνω εποχική κατανομή των ΑΠ ισχύει ανεξάρτητα από το φύλο (άνδρες, γυναίκες) και την ηλικία (≥ 29 ετών, ≥ 30 ετών). Στους ασθματικούς ασθενείς με ΜΑΦΑ η ΜΜ των ΑΠ παρουσιάζεται αυξημένη σε 2 χρονικές περιόδους του έτους: (1) τους μήνες του χειμώνα (Ιανουάριος, Φεβρουάριος και σε ορισμένες περιπτώσεις Δεκέμβριος), (2) τους μήνες της άνοιξης (Μάρτιος, Απρίλιος) και (3) τους μήνες του φθινοπώρου (Σεπτέμβριος, Οκτώβριος, Νοέμβριος). Αντίθετα όλους τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ εμφανίζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον ΓΜΟ. Η παραπάνω εποχική κατανομή των ΑΠ ισχύει ανεξάρτητα από το φύλο (άνδρες, γυναίκες) και την ηλικία (≤ 29 ετών, ≥ 30 ετών). Η αναγνώριση της εποχικής κατανομής (ΜΜ) των ΑΠ, σε ασθενείς με ΑΦΑ και αλλεργία στα ΑΟΣ καθώς και σε ασθενείς με ΜΑΦΑ μπορεί να συντελέσει στη βελτίωση της αντιμετώπισης των ασθματικών ασθενών στη χώρα μας.

because of asthma. In all asthmatic participants performed Skin Prick Tests (SPT) to 25 common aeroallergens. SPT were considered positive if the mean wheal diameter was ≥ 3 mm. Asthmatic patients with positive SPT only to HDM (D. Pteronyssinus and D. Farinae) were considered as allergic (AAP/HDM) and patients with negative SPT were considered as nonallergic (NAP). AE are presented as monthly averages of these years (1990–2009) of combined data, as a percent above (+) or below (–) the average monthly value (%) for the 240 months under study. There were 590 AE (370 in males, 220 in females) in 342 patients with AAP/HDM and 2,585 AE (1,335 in males and 1,250 in females) in 1,518 patients with NAP. The results suggest that AE in the Athens regions have a clear cut seasonal (monthly) variation in Greek patients with AAP/HDM and NAP. In asthmatic patients with AAP/HDM an increase in AE occurred in the spring (March, April, May) and June. Also increase in AE occurred in the autumn (September, October, November). In the rest of the months we have found a decrease in AE (in the summer and especially in August). About the same seasonal (monthly) pattern of AE was found according the sex (males, females) and the age (≤ 29 years, ≥ 30 years) in patients with AAP/HDM. In asthmatic patients with NAP an increase in AE occurred in the first 4 months of the year (January, February, March and April) and in the autumn (September, October, November). In the rest of the months we have found a decrease in AE (in the summer and especially in August). About the same seasonal (monthly) pattern of AE was found according the sex (males, females) and the age (≤ 29 years, ≥ 30 years). This study suggests that aeroallergens or other factors (viruses etc) perhaps can exacerbate asthma in these periods of the year. These results may offer significant opportunities for improved management of asthma in our country.

1. Εισαγωγή

Το άσθμα αποτελεί μια συχνή χρόνια νόσο που προσβάλλει σε παγκόσμια κλίμακα περίπου 300 εκατομμύρια ενηλίκους και παιδιά,¹ ενώ ο επιπολασμός της νόσου ανέρχεται κατά μέσον όρο στο 1–18% του γενικού πληθυσμού σε διάφορες χώρες.² Το άσθμα χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως βήχας, συρίττουςα αναπνοή (wheezing) συσφιγκτικό αίσθημα στον θώρακα και δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια) που παρουσιάζουν διαφοροποίηση και εκφράζουν τη διακύμανση όσον αφορά την ένταση-βαρύτητα της νόσου στους ασθενείς σε διάφορα χρονικά διαστήματα.² Οι Ασθματικοί Παροξυσμοί (ΑΠ) αποτελούν οξεία ή υποξεία επεισόδια με επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου και της αναπνευστικής λειτουργίας που απαιτούν απαραίτητα την έναρξη ή την ενίσχυση της ήδη υπάρχουσας φαρμακευτικής θεραπευτικής αγωγής.² Οι ΑΠ εκδηλώνονται σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς πλην όμως διαπιστώνονται συχνότερα σε ασθενείς με περισσότερο σοβαρή-επίμονη νόσο και ευθύνονται σε έναν σημαντικό βαθμό για την κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας και των ασθενών.^{2–4}

Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι στο 16% των ΑΠ έχει ως αποτέλεσμα να απαιτηθεί νοσοκομειακή περίθαλψη και στο 84% είναι απαραίτητη η χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα για να μην απαιτηθεί εισαγωγή στο Νοσοκομείο.⁵ Οι ΑΠ δραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση της έκβασης του άσθματος τόσο στην καθημερινή κλινική πράξη όσο και σε κλινικές μελέτες που αφορούν τη νόσο, παρά το γεγονός ότι απουσιάζει ένας ορισμός ο οποίος να είναι διεθνώς αποδεκτός.^{6,7} Ο ορισμός των ΑΠ που περιλαμβάνει μόνο την ανάγκη ότι απαιτείται επίσκεψη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) του Νοσοκομείου ή/και εισαγωγή στο Νοσοκομείο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια περιστατικών στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων σε διάφορες μελέτες. Ίσως ο πλέον κατάλληλος ορισμός των ΑΠ είναι αυτός ο οποίος διατυπώθηκε σχετικά πρόσφατα και σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Θώρακα και της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ATS/ERS), περιλαμβάνει δεδομένα τα οποία σχετίζονται κυρίως με την αντιμετώπιση και όχι τόσο με

τα συμπτώματα της νόσου. Έτσι, στον παραπάνω ορισμό των ΑΠ τονίζεται η ανάγκη για συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών ή/και επίσκεψη στο Νοσοκομείο (στο ΤΕΠ ή εισαγωγή στο Νοσοκομείο) για το άσθμα.⁸

Παράγοντες οι οποίοι ενοχοποιούνται για την πρόκληση των ΑΠ είναι οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (αεροαλλεργιογόνα), οι ρύποι της ατμόσφαιρας και οι αγχογενείς/πιεστικές καταστάσεις (stress).⁹ Παρά το γεγονός ότι οι ΑΠ μπορεί να εκδηλωθούν οποιαδήποτε χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια όλου του έτους, σε αρκετές περιπτώσεις είναι χαρακτηριστική η λεγόμενη εποχική κατανομή (έξαρση ορισμένων μηνών του έτους). Έτσι, οι ΑΠ σε παιδιά σχολικής ηλικίας 5–15 ετών παρουσιάζουν εντυπωσιακή έξαρση τους φθινοπωρινούς μήνες (σε μελέτες από τον Καναδά αναφέρεται ως η «επιδημία» του Σεπτεμβρίου/September "epidemic") και ύφεση κατά τους καλοκαιρινούς μήνες αντίστοιχα.^{10–13} Σε παιδιά μικρότερης ηλικίας (2–4 ετών), σε μεγαλύτερους εφήβους και νεαρούς ενηλίκους (16–35 ετών) η εποχική κατανομή των ΑΠ είναι παρόμοια πλην όμως η επιδείνωση του Σεπτεμβρίου είναι σαφώς λιγότερο εμφανής, ενώ καθίσταται ουσιαστικά αμελητέα στους μεγαλύτερης ηλικίας ασθματικούς ασθενείς και ιδιαίτερα σε εκείνους >50 ετών. Στους παραπάνω μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς οι ΑΠ εκδηλώνονται κυρίως στους ψυχρούς μήνες του έτους (Δεκέμβριο και Ιανουάριο).^{9,14–16}

Ο καθορισμός της εποχικής κατανομής των ΑΠ που εκφράζεται ως μεταβολές ή διακυμάνσεις αυτών ανά μήνα, είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στην κλινική πράξη για τον σχεδιασμό προληπτικής στρατηγικής κυρίως με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Επίσης μπορεί να αποτελέσει έναν δείκτη για την ταυτοποίηση των εκλυτικών παραγόντων του άσθματος τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν την εποχική κατανομή των ΑΠ σε ασθενείς, ανάλογα με τον αλλεργικό και τον μη αλλεργικό φαινότυπο της νόσου,^{17,18} είναι μάλλον περιορισμένα και περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών,^{19–21} δεν εξετάζουν πάντοτε τους ΑΠ αλλά τα συμπτώματα επιδείνωσης της νόσου και δεν προέρχονται από τη χώρα

μας.²²⁻²⁶ Πρόσφατα μελετήσαμε την εποχική κατανομή (μηνιαία μεταβολή) των ΑΠ σε αλλεργικούς ασθματικούς ασθενείς που είχαν ευαισθητοποίηση μόνο σε αλλεργιογόνα γύρης²⁷ και μόνο σε αλλεργιογόνα ακάρεων της οικιακής σκόνης.²⁸ Επίσης μελετήσαμε την εποχική κατανομή (μηνιαία μεταβολή) των ΑΠ σε ασθματικούς ασθενείς της χώρας μας οι οποίοι παρουσιάζουν τον Αλλεργικό Φαινότυπο του Άσθματος (ΑΦΑ), συγκριτικά με ασθενείς που έχουν τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο του Άσθματος (ΜΑΦΑ).²⁹ Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διαπιστώσουμε και να καταγράψουμε την εποχική κατανομή, που εμφανίζεται ως η Μηνιαία Μεταβολή (ΜΜ) των ΑΠ σε ασθματικούς ασθενείς της χώρας μας οι οποίοι έχουν ευαισθητοποίηση, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των Δερματικών Δοκιμασιών (ΔΔ), μόνο σε αεροαλλεργιογόνα που ανήκουν στην κατηγορία των ακάρεων *Dermatophagoides* της οικιακής σκόνης (*D. Pteronyssinus*, *D. Farinae*) συγκριτικά με ασθματικούς ασθενείς που έχουν τον ΜΑΦΑ (αρνητικές όλες οι ΔΔ).

2. Υλικό και μέθοδος

Η μελέτη μας είχε αναδρομικό χαρακτήρα και χρησιμοποίησε τα δεδομένα των ασθματικών ασθενών οι οποίοι εξετάστηκαν και παρακολουθούνται στο Αλλεργιολογικό Τμήμα του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας (251 ΓΝΑ) στην Αθήνα. Η διάγνωση του άσθματος ετέθη σύμφωνα με το ιστορικό, την παρουσία των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων της νόσου, τον έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας (σπιρομέτρηση) και την ευνοϊκή ανταπόκριση στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής με εισπνεόμενα αντιασθματικά φάρμακα. Στον σπιρομετρικό έλεγχο που έγινε με φορητό σπιρομετρο τύπου Vitalograph, η διάγνωση του άσθματος ετέθη όταν ο λόγος FEV₁/FVC ήταν μειωμένος (<0,70) τουλάχιστον μία φορά και διαπιστώθηκε ότι ο FEV₁ αυξάνεται >12% και 200 mL με την εισπνοή βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου, όπως είναι η σαλβουταμόλη (δοκιμασία αναστρεψιμότητας στη βρογχοδιαστολή) ή/και μετά από 4 εβδομάδες αντιφλεγμονώδους θεραπείας.^{2,30,31}

Σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας διενεργήθηκαν Δερματικές Δοκιμασίες (ΔΔ) με εμπορικά εκχυλί-

σματα αλλεργιογόνων τα οποία ήταν τυποποιημένα και προήλθαν από διάφορες Εταιρείες (Allergopharma, ALK, Stallergenes, HAL). Ο αλλεργιολογικός έλεγχος με τις ΔΔ περιελάμβανε 25 συνήθη για τη χώρα μας εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (αεροαλλεργιογόνα).³² Επίσης οι ΔΔ περιελάμβαναν πάντοτε θετικό (διάλυμα Ισταμίνης/Histamine 1 g/L) και αρνητικό (ισότονο διάλυμα φυσιολογικού ορού 0,9%) δείκτη ελέγχου για να διαπιστωθεί η αντιδραστικότητα του δέρματος. Οι ΔΔ έγιναν πάντοτε σε όλους τους ασθενείς την ίδια ώρα της ημέρας (πρωί) στην πρόσθια επιφάνεια του αντιβραχίου με την επιδερμική μέθοδο του νυγμού (prick).³³ Η εκτίμηση του αποτελέσματος των ΔΔ γινόταν σε 20 λεπτά της ώρας (min) με τη μέτρηση σε mm της μέσης διαμέτρου του πομφού (διήθησης) που είχε αναπτυχθεί στο δέρμα. Εφόσον η ΔΔ με αρνητικό δείκτη (ισότονο διάλυμα φυσιολογικού ορού) παρουσίαζε αντίδραση με πομφό, τότε στην εκτίμηση αφαιρούσαμε τη μέση διάμετρο (mm) από τη μέση διάμετρο (mm) του πομφού των αλλεργιογόνων. Ως θετική ΔΔ θεωρήθηκε η ανάπτυξη δερματικής αντίδρασης με μέση διάμετρο πομφού ≥ 3 mm.³⁴ Στη μελέτη μας συμπεριλάβαμε και συγκρίναμε 2 ομάδες ασθματικών ασθενών: (1) ασθματικοί ασθενείς οι οποίοι είχαν τον ΑΦΑ και ευαισθητοποίηση, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ΔΔ, μόνο σε αεροαλλεργιογόνα που ανήκουν στην κατηγορία των ακάρεων της οικιακής σκόνης όπως είναι το *Dermatophagoides Pteronyssinus* και το *Dermatophagoides Farinae* (ως γνωστόν τα ακάρεια ευθύνονται συχνά για την ευαισθητοποίηση και την εκδήλωση αλλεργίας, όπως είναι η αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα σε ελληνικό πληθυσμό)^{35,36} και (2) ασθματικοί ασθενείς οι οποίοι είχαν τον ΜΑΦΑ και παρουσίαζαν αρνητικές όλες τις ΔΔ.

Ως ΑΠ ορίσθηκε, καταγράφηκε και συμπεριλήφθηκε στη μελέτη η ανάγκη του ασθματικού ασθενούς για συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα λόγω επιδείνωσης των συμπτωμάτων της νόσου ή/και εισαγωγή στο Νοσοκομείο, ή/και επίσκεψη σε ΤΕΠ Νοσοκομείου για το άσθμα.⁸ Οι ΑΠ ταξινομήθηκαν ανά μήνα στον οποίο εκδηλώθηκαν κατά τη διάρκεια των ετών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, δηλαδή από το 1990 (1η Ιανουαρίου) μέχρι και το 2009 (31η Δεκεμβρίου),

που αποτελεί χρονικό διάστημα 20 ετών ή 240 μηνών. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως ο μέσος όρος (%) της Μηνιαίας Μεταβολής (ΜΜ) των ΑΠ ανά μήνα (Ιανουάριο-Δεκέμβριο), συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολοκληρωσης της χρονικής περιόδου (Ιανουάριος 1990 έως και Δεκέμβριος 2009), ανάλογα με το φύλο (άνδρες, γυναίκες), την ηλικία (≤ 29 ετών, ≥ 30 ετών) και το σύνολο των εξετασθέντων. Η μελέτη μας είναι περιγραφική και δεν περιλαμβάνει δοκιμή υποθέσεων και στατιστική ανάλυση. Τα αποτελέσματα στους ασθενείς με άσθμα που είχαν ΑΦΑ και αλλεργία στα Ακάρεα της Οικιακής Σκόνης/ΑΟΣ (ΑΦΑ/ΑΟΣ) συγκριτικά με τους ασθενείς με άσθμα που είχαν ΜΑΦΑ παρουσιάζονται σε πίνακες και γραφικές παραστάσεις (σχήματα).

3. Αποτελέσματα

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται ο αριθμός (N) των ασθματικών ασθενών οι οποίοι και εξετάστηκαν και οι ΑΠ που καταγράφηκαν σε ασθενείς με ΑΦΑ και αλλεργία στα ΑΟΣ (ΑΦΑ/ΑΟΣ), σύμφωνα με το φύλο (άνδρες, γυναίκες) και την ηλικία (≤ 29 ετών, ≥ 30 ετών). Συνολικά εξετάστηκαν 342 ασθματικοί ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ και καταγράφηκαν αντίστοιχα 590 ΑΠ. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται ο αριθμός (N) των ασθματικών ασθενών οι οποίοι εξετάστηκαν και οι ΑΠ που καταγράφηκαν σε ασθενείς με ΜΑΦΑ, σύμφωνα με το φύλο (άνδρες, γυναίκες) και την ηλικία (≤ 29 ετών, ≥ 30 ετών). Συνολικά εξετάστηκαν 1.518 ασθματικοί ασθενείς με ΜΑΦΑ και καταγράφηκαν αντίστοιχα 2.585 ΑΠ.

Πίνακας 1. Αριθμός εξετασθέντων (N) ασθματικών ασθενών και οι ΑΠ που καταγράφηκαν σε ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ, σύμφωνα με το φύλο (άνδρες, γυναίκες) και την ηλικία (≤ 29 ετών, ≥ 30 ετών).

Ηλικία (έτη) \ Φύλο	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	N	ΑΠ	N	ΑΠ	N	ΑΠ
≤ 29	168	285	85	139	253	424
≥ 30	46	85	43	81	89	166
Σύνολο	214	370	128	220	342	590

ΑΠ: Ασθματικοί Παροξυσμοί, ΑΦΑ/ΑΟΣ: Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος/Ακάρεα Οικιακής Σκόνης

Πίνακας 2. Αριθμός εξετασθέντων (N) ασθματικών ασθενών και οι ΑΠ που καταγράφηκαν σε ασθενείς με ΜΑΦΑ, σύμφωνα με το φύλο (άνδρες, γυναίκες) και την ηλικία (≤ 29 ετών, ≥ 30 ετών).

Ηλικία (έτη) \ Φύλο	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	N	ΑΠ	N	ΑΠ	N	ΑΠ
≤ 29	561	1.015	383	646	944	1.661
≥ 30	175	320	399	604	574	924
Σύνολο	736	1.335	782	1.250	1.518	2.585

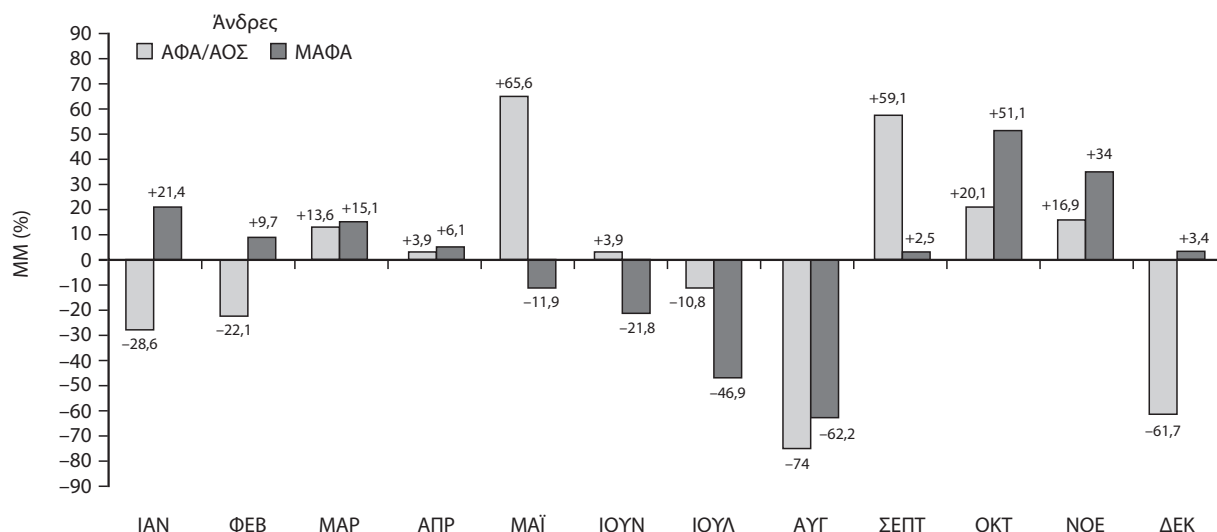
ΑΠ: Ασθματικοί Παροξυσμοί, ΜΑΦΑ: Μη Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος

Στον πίνακα 3 παρουσιάζεται ο αριθμός (N) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη στους άνδρες ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ, συγκριτικά με τους άνδρες ασθματικούς ασθενείς που έχουν ΜΑΦΑ. Επίσης στον ίδιο πίνακα και σε γραφική παράσταση στο σχήμα 1, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα

Πίνακας 3. Αριθμός (N) και ΜΜ (%) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη σε άνδρες ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ, συγκριτικά με τους άνδρες ασθματικούς ασθενείς που έχουν ΜΑΦΑ.

Μήνας	ΑΦΑ/ΑΟΣ (Γενικός μέσος όρος: 1,54)		ΜΑΦΑ (Γενικός μέσος όρος: 5,56)	
	ΑΠ (N)	ΜΜ (%)	ΑΠ (N)	ΜΜ (%)
Ιανουάριος	22	-28,6	135	+21,4
Φεβρουάριος	24	-22,1	122	+9,7
Μάρτιος	35	+13,6	128	+15,1
Απρίλιος	32	+3,9	118	+6,1
Μάιος	51	+65,6	98	-11,9
Ιούνιος	32	+3,9	87	-21,8
Ιούλιος	25	-10,8	59	-46,9
Αύγουστος	8	-74,0	42	-62,2
Σεπτέμβριος	49	+59,1	114	+2,5
Οκτώβριος	37	+20,1	168	+51,1
Νοέμβριος	36	+16,9	149	+34,0
Δεκέμβριος	19	-61,7	115	+3,4

ΑΠ: Ασθματικοί Παροξυσμοί, ΜΜ: Μηνιαία Μεταβολή, ΑΦΑ/ΑΟΣ: Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος/Ακάρεα Οικιακής Σκόνης, ΜΑΦΑ: Μη Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος



Σχήμα 1. Μέσος όρος της Μηνιαίας Μεταβολής (ΜΜ) των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου (1990–2009) σε άνδρες ασθματικούς ασθενείς ανάλογα με τον Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος/Ακάρεα Οικιακής Σκόνης (ΑΦΑ/ΑΟΣ) και τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΜΑΦΑ).

του μέσου όρου της ΜΜ των ΑΠ σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου στους άνδρες και ασθματικούς ασθενείς (ΑΦΑ/ΑΟΣ και ΜΑΦΑ). Όπως φαίνεται στον πίνακα 3 και στο σχήμα 1, η ΜΜ των ΑΠ στους άνδρες με ΑΦΑ/ΑΟΣ παρουσιάζεται αυξημένη συγκριτικά με τον μέσο όρο τους μήνες της άνοιξης (Μάρτιος, Απρίλιος, Μάιος), τον Ιούνιο και τους μήνες του φθινοπώρου (Σεπτέμβριος, Οκτώβριος, Νοέμβριος). Η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Μάιο (+65,6%) και τον Σεπτέμβριο (+59,1%). Όλους τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ παρουσιάζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον μέσο όρο. Η ελάττωση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Αύγουστο (-74%). Αντίθετα, όπως φαίνεται στον πίνακα 3 και στο σχήμα 1, η ΜΜ των ΑΠ στους άνδρες με ΜΑΦΑ παρουσιάζεται αυξημένη όλους τους μήνες του έτους (η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον μήνα Οκτώβριο με +51,1%) με εξαίρεση τον μήνα Μάιο και τους καλοκαιρινούς μήνες (Ιούνιος, Ιούλιος, Αύγουστος). Η ελάττωση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Αύγουστο (-62,2%).

Στον πίνακα 4 παρουσιάζεται ο αριθμός (N) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη στις γυναίκες ασθμα-

Πίνακας 4. Αριθμός (N) και ΜΜ (%) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη σε γυναίκες ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ, συγκριτικά με γυναίκες ασθματικούς ασθενείς που έχουν ΜΑΦΑ.

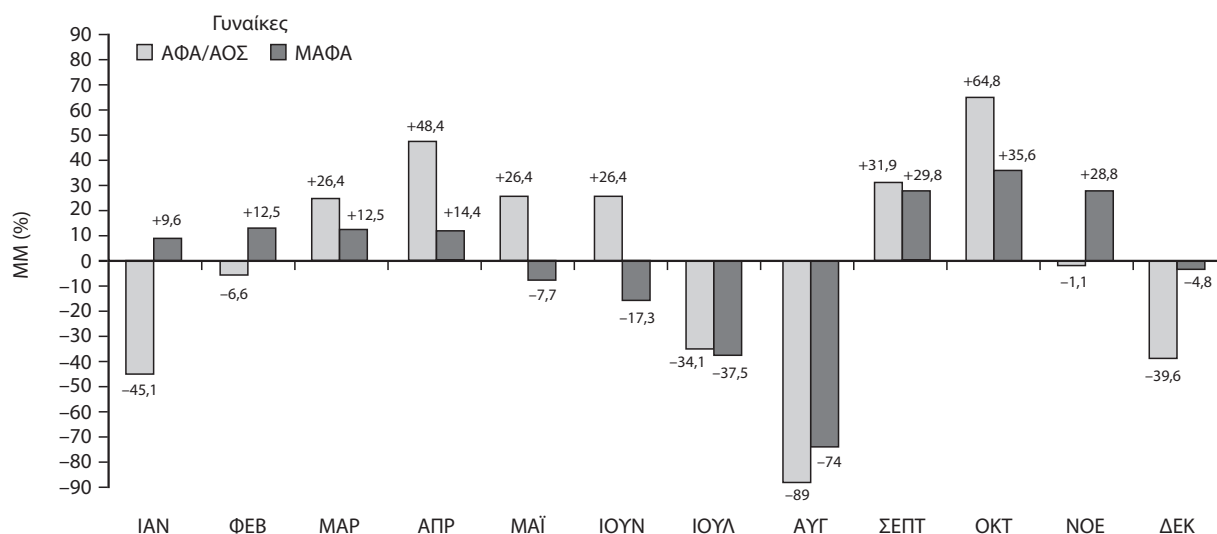
Μήνας	ΑΦΑ/ΑΟΣ (Γενικός μέσος όρος: 0,91)		ΜΑΦΑ (Γενικός μέσος όρος: 5,2)	
	ΑΠ (N)	ΜΜ (%)	ΑΠ (N)	ΜΜ (%)
Ιανουάριος	10	-45,1	114	+9,6
Φεβρουάριος	17	-6,6	117	+12,5
Μάρτιος	23	+26,4	117	+12,5
Απρίλιος	27	+48,4	119	+14,4
Μάιος	23	+26,4	96	-7,7
Ιούνιος	23	+26,4	86	-17,3
Ιούλιος	12	-34,1	65	-37,5
Αύγουστος	2	-89,0	27	-74,0
Σεπτέμβριος	24	+31,9	135	+29,8
Οκτώβριος	30	+64,8	141	+35,6
Νοέμβριος	18	-1,1	134	+28,8
Δεκέμβριος	11	-39,6	99	-4,8

ΑΠ: Ασθματικοί Παροξυσμοί, ΜΜ: Μηνιαία Μεταβολή, ΑΦΑ/ΑΟΣ: Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος/Ακάρεα Οικιακής Σκόνης, ΜΑΦΑ: Μη Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος

τικούς ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ συγκριτικά με τις γυναίκες ασθματικούς ασθενείς που έχουν ΜΑΦΑ. Επίσης στον ίδιο πίνακα και σε γραφική παράσταση στο σχήμα 2, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μέσου όρου της ΜΜ των ΑΠ σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου στις γυναίκες ασθματικούς ασθενείς (ΑΦΑ/ΑΟΣ και ΜΑΦΑ). Όπως φαίνεται στον πίνακα 4 και στο σχήμα 2, η ΜΜ των ΑΠ στις γυναίκες με ΑΦΑ/ΑΟΣ παρουσιάζεται αυξημένη συγκριτικά με τον μέσο όρο τους μήνες της άνοιξης (Μάρτιος, Απρίλιος, Μάιος), τον Ιούνιο και τους μήνες του φθινοπώρου με εξαίρεση τον Νοέμβριο (Σεπτέμβριος, Οκτώβριος). Η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Απρίλιο (+48,4%) και τον Οκτώβριο (+64,8%). Όλους τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ παρουσιάζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον μέσο όρο. Η ελάττωση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Αύγουστο (-89%). Αντίθετα, όπως φαίνεται στον πίνακα 4 και στο σχήμα 2, η ΜΜ των ΑΠ στους άνδρες με ΜΑΦΑ παρουσιάζεται αυξημένη όλους τους μήνες του έτους (η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τους μήνες Σεπτέμβριο με +29,8% και Οκτώβριο με +35,6%) με εξαίρεση τον μήνα Μάιο, τους καλοκαιρινούς

μήνες (Ιούνιος, Ιούλιος, Αύγουστος) και τον μήνα Δεκέμβριο. Η ελάττωση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Αύγουστο (-74%).

Στον πίνακα 5 παρουσιάζεται ο αριθμός (N) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη στους ασθματικούς ασθενείς ≤ 29 ετών με ΑΦΑ/ΑΟΣ συγκριτικά με αντίστοιχους ασθενείς ≤ 29 ετών που έχουν ΜΑΦΑ. Επίσης στον ίδιο πίνακα και σε γραφική παράσταση στο σχήμα 3, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μέσου όρου της ΜΜ των ΑΠ σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου στους ασθματικούς ασθενείς ≤ 29 ετών (ΑΦΑ/ΑΟΣ και ΜΑΦΑ). Όπως φαίνεται στον πίνακα 5 και στο σχήμα 3, η ΜΜ των ΑΠ στους ασθενείς ≤ 29 ετών με ΑΦΑ/ΑΟΣ παρουσιάζεται αυξημένη συγκριτικά με τον μέσο όρο τους μήνες της άνοιξης (Μάρτιος, Απρίλιος, Μάιος), τον Ιούνιο και 2 μήνες του φθινοπώρου (Σεπτέμβριος, Οκτώβριος). Η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Μάιο (+67,6%) και τον Σεπτέμβριο (+56,2%). Όλους τους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ παρουσιάζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον μέσο όρο. Η ελάττωση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Αύγουστο (-77,3%). Αντίθετα, όπως φαίνεται στον πίνακα 5 και στο σχήμα 3, η ΜΜ των ΑΠ στους ασθματικούς



Σχήμα 2. Μέσος όρος της Μηνιαίας Μεταβολής (ΜΜ) των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου (1990–2009) σε γυναίκες ασθματικούς ασθενείς ανάλογα με τον Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος/Ακάρεια Οικιακής Σκόνης (ΑΦΑ/ΑΟΣ) και τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΜΑΦΑ).

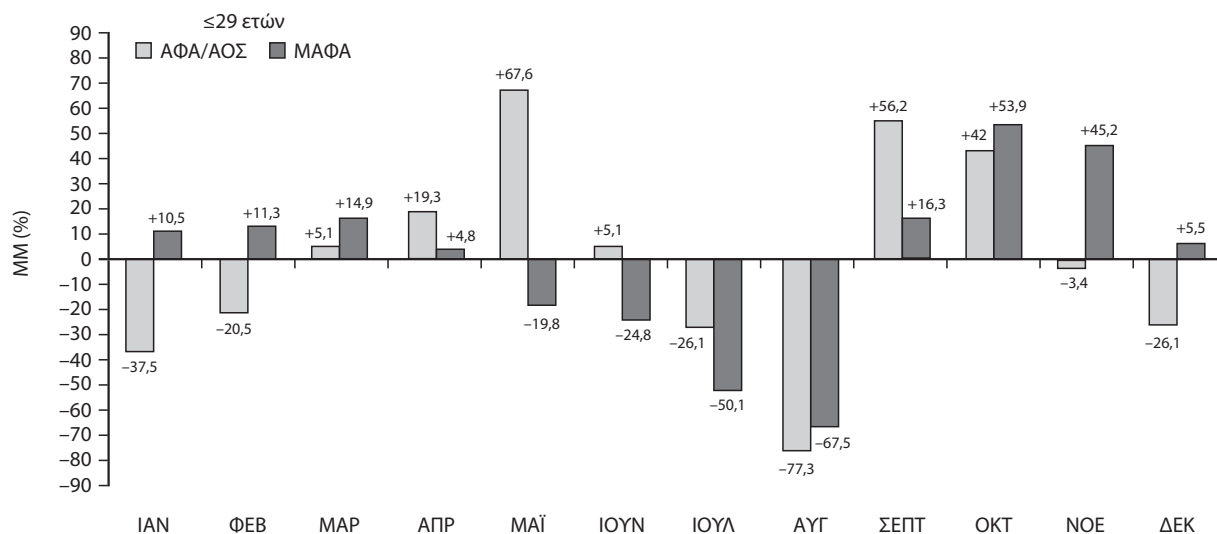
Πίνακας 5. Αριθμός (N) και MM (%) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη σε ασθματικούς ασθενείς ≤29 ετών με ΑΦΑ/ΑΟΣ, συγκριτικά με ασθματικούς ασθενείς ≤29 ετών που έχουν ΜΑΦΑ.

Μήνας	ΑΦΑ/ΑΟΣ (Γενικός μέσος όρος: 1,76)		ΜΑΦΑ (Γενικός μέσος όρος: 6,92)	
	ΑΠ (N)	MM (%)	ΑΠ (N)	MM (%)
Ιανουάριος	22	-37,5	153	+10,5
Φεβρουάριος	28	-20,5	154	+11,3
Μάρτιος	37	+5,1	159	+14,9
Απρίλιος	42	+19,3	145	+4,8
Μάιος	59	+67,6	111	-19,8
Ιούνιος	37	+5,1	104	-24,8
Ιούλιος	26	-26,1	69	-50,1
Αύγουστος	8	-77,3	45	-67,5
Σεπτέμβριος	55	+56,2	161	+16,3
Οκτώβριος	50	+42,0	213	+53,9
Νοέμβριος	34	-3,4	201	+45,2
Δεκέμβριος	26	-26,1	146	+5,5

ΑΠ: Ασθματικοί Παροξυσμοί, MM: Μηνιαία Μεταβολή, ΑΦΑ/ΑΟΣ: Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος/Ακάρεα Οικιακής Σκόνης, ΜΑΦΑ: Μη Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος

ασθενείς ≤29 ετών με ΜΑΦΑ παρουσιάζεται αυξημένη όλους τους μήνες του έτους (η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τους μήνες Οκτώβριο με +53,9% και Νοέμβριο +45,2%) με εξαίρεση τον μήνα Μάιο και τους καλοκαιρινούς μήνες (Ιούνιος, Ιούλιος, Αύγουστος). Η ελάττωση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Αύγουστο (-67,5%).

Στον πίνακα 6 παρουσιάζεται ο αριθμός (N) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη στους ασθματικούς ασθενείς ≥30 ετών με ΑΦΑ/ΑΟΣ συγκριτικά με τους αντίστοιχους ασθενείς ≥30 ετών που έχουν ΜΑΦΑ. Επίσης στον ίδιο πίνακα και σε γραφική παράσταση στο σχήμα 4, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μέσου όρου της MM των ΑΠ σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου στους ασθματικούς ασθενείς ≥30 ετών (ΑΦΑ/ΑΟΣ και ΜΑΦΑ). Όπως φαίνεται στον πίνακα 6 και στο σχήμα 4, η MM των ΑΠ στους ασθενείς ≥30 ετών με ΑΦΑ/ΑΟΣ παρουσιάζεται αυξημένη συγκριτικά με τον μέσο όρο τους μήνες της άνοιξης (Μάρτιος, Απρίλιος, Μάιος), τον Ιούνιο και τους μήνες του φθινοπώρου (Σεπτέμβριος, Οκτώβριος, Νοέμβριος). Η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Μάρτιο (+52,2%) και τον Νοέμβριο (+44,9%). Όλους τους άλλους μή-



Σχήμα 3. Μέσος όρος της Μηνιαίας Μεταβολής (MM) των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου σε ασθματικούς ασθενείς ≤29 ετών ανάλογα με τον Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος/Ακάρεα Οικιακής Σκόνης (ΑΦΑ/ΑΟΣ) και τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΜΑΦΑ).

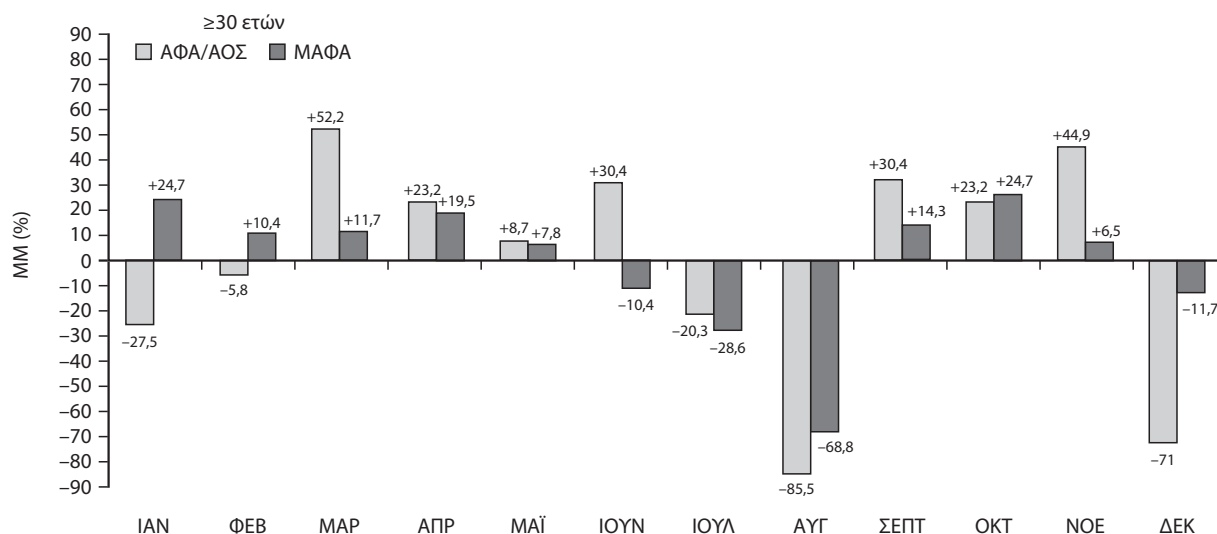
Πίνακας 6. Αριθμός (N) και MM (%) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη σε ασθματικούς ασθενείς ≥ 30 ετών με ΑΦΑ/ΑΟΣ, συγκριτικά με ασθματικούς ασθενείς ≥ 30 ετών που έχουν ΜΑΦΑ.

Μήνας	ΑΦΑ/ΑΟΣ (Γενικός μέσος όρος: 0,69)		ΜΑΦΑ (Γενικός μέσος όρος: 3,85)	
	ΑΠ (N)	MM (%)	ΑΠ (N)	MM (%)
Ιανουάριος	10	-27,5	96	+24,7
Φεβρουάριος	13	-5,8	85	+10,4
Μάρτιος	21	+52,2	86	+11,7
Απρίλιος	17	+23,2	92	+19,5
Μάιος	15	+8,7	83	+7,8
Ιούνιος	18	+30,4	69	-10,4
Ιούλιος	11	-20,3	55	-28,6
Αύγουστος	2	-85,5	24	-68,8
Σεπτέμβριος	18	+30,4	88	+14,3
Οκτώβριος	17	+23,2	96	+24,7
Νοέμβριος	20	+44,9	82	+6,5
Δεκέμβριος	4	-71,0	68	-11,7

ΑΠ: Ασθματικοί Παροξυσμοί, MM: Μηνιαία Μεταβολή, ΑΦΑ/ΑΟΣ: Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος/Ακάρεια Οικιακής Σκόνης, ΜΑΦΑ: Μη Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος

νες του έτους η MM των ΑΠ παρουσιάζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον μέσο όρο. Η ελάττωση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Αύγουστο (-85,5%) και τον Δεκέμβριο (-71%). Αντίθετα όπως φαίνεται στον πίνακα 6 και στο σχήμα 4, η MM των ΑΠ στους ασθματικούς ασθενείς ≥ 30 ετών με ΜΑΦΑ παρουσιάζεται αυξημένη συγκριτικά με τον μέσο όρο όλους τους μήνες του έτους (η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τους μήνες Ιανουάριο με +24,7% και Οκτώβριο με +24,7%) με εξαίρεση τους καλοκαιρινούς μήνες (Ιούνιος, Ιούλιος, Αύγουστος) και τον Δεκέμβριο. Η ελάττωση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Αύγουστο με -68,8%.

Στον πίνακα 7 παρουσιάζεται ο αριθμός (N) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη στο σύνολο των ασθματικών ασθενών με ΑΦΑ/ΑΟΣ συγκριτικά με τους αντίστοιχους ασθενείς που έχουν ΜΑΦΑ. Επίσης στον ίδιο πίνακα και σε γραφική παράσταση στο σχήμα 5, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μέσου όρου της MM των ΑΠ σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου στο σύνολο των ασθματικών ασθενών (ΑΦΑ/ΑΟΣ και ΜΑΦΑ). Όπως φαίνεται στον πίνακα 7 και στο σχήμα 5, η MM των ΑΠ στο σύνολο των ασθενών με ΑΦΑ/ΑΟΣ παρουσιάζεται αυξημένη



Σχήμα 4. Μέσος όρος της Μηνιαίας Μεταβολής (MM) των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου σε ασθματικούς ασθενείς ≥ 30 ετών ανάλογα με τον Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος/Ακάρεια Οικιακής σκόνης (ΑΦΑ/ΑΟΣ) και τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΜΑΦΑ).

Πίνακας 7. Αριθμός (N) και MM (%) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη στο σύνολο των ασθματικών ασθενών με ΑΦΑ/ΑΟΣ, συγκριτικά με το σύνολο των ασθματικών ασθενών που έχουν ΜΑΦΑ.

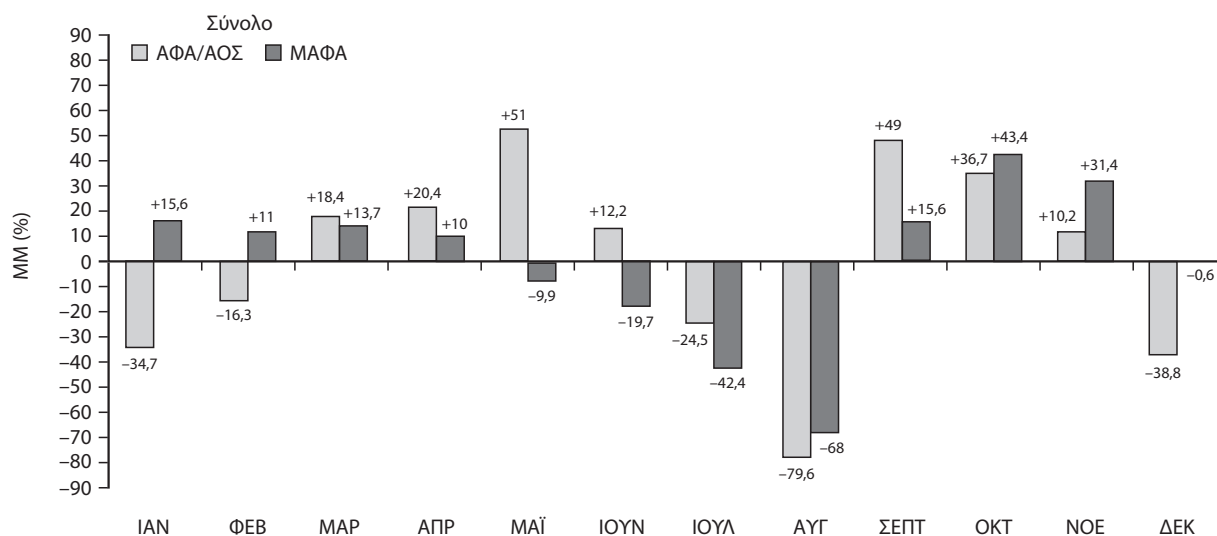
Μήνας	ΑΦΑ/ΑΟΣ (Γενικός μέσος όρος: 2,45)		ΜΑΦΑ (Γενικός μέσος όρος: 10,77)	
	ΑΠ (N)	MM (%)	ΑΠ (N)	MM (%)
Ιανουάριος	32	-34,7	249	+15,6
Φεβρουάριος	41	-16,3	239	+11,0
Μάρτιος	58	+18,4	245	+13,7
Απρίλιος	59	+20,4	237	+10,0
Μάιος	74	+51,0	194	-9,9
Ιούνιος	55	+12,2	173	-19,7
Ιούλιος	37	-24,5	124	-42,4
Αύγουστος	10	-79,6	69	-68,0
Σεπτέμβριος	73	+49,0	249	+15,6
Οκτώβριος	67	+36,7	309	+43,4
Νοέμβριος	54	+10,2	283	+31,4
Δεκέμβριος	30	-38,8	214	-0,6

ΑΠ: Ασθματικοί Παροξυσμοί, MM: Μηνιαία Μεταβολή, ΑΦΑ/ΑΟΣ: Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος/Ακάρεα Οικιακής Σκόνης, ΜΑΦΑ: Μη Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος

συγκριτικά με τον μέσο όρο τους μήνες της άνοιξης (Μάρτιος, Απρίλιος, Μάιος), τον Ιούνιο και τους μήνες του φθινοπώρου (Σεπτέμβριος, Οκτώβριος, Νοέμβριος). Η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Μάιο (+51%) και τον Σεπτέμβριο (+49%). Όλους τους άλλους μήνες του έτους η MM των ΑΠ παρουσιάζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον μέσο όρο. Η ελάττωση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Αύγουστο (-79,6%). Αντίθετα όπως φαίνεται στον πίνακα 7 και στο σχήμα 5, η MM των ΑΠ στο σύνολο των ασθματικών ασθενών με ΜΑΦΑ παρουσιάζεται αυξημένη συγκριτικά με τον μέσο όρο τους μήνες από Ιανουάριο μέχρι και Απρίλιο καθώς και τους μήνες του φθινοπώρου (Σεπτέμβριος, Οκτώβριος, Νοέμβριος). Η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τους μήνες Οκτώβριο με +43,4% και Νοέμβριο με +31,4%. Τους υπόλοιπους μήνες του έτους η MM των ΑΠ παρουσιάζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον μέσο όρο στο σύνολο των ασθματικών ασθενών με ΜΑΦΑ. Η ελάττωση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Αύγουστο με -68%.

4. Συζήτηση

Οι γνώσεις για την επιδημιολογία των ΑΠ προέρχονται κυρίως από τα αποτελέσματα κλινικών



Σχήμα 5. Μέσος όρος της Μηνιαίας Μεταβολής (MM) των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου στο σύνολο των ασθματικών ασθενών ανάλογα με τον Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος/Ακάρεα Οικιακής Σκόνης (ΑΦΑ/ΑΟΣ και τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΜΑΦΑ).

μελετών που όμως περιλαμβάνουν διάφορα κριτήρια για την ένταξη ή τον αποκλεισμό των ασθενών με ΑΠ, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις τα δεδομένα προκύπτουν μόνο από την εισαγωγή των ασθενών σε Νοσοκομείο ή την ανάγκη για περίθαλψη σε ΤΕΠ Νοσοκομείου. Όμως η παραπάνω διαδικασία μπορεί να μην αντανάκλα την αληθινή εικόνα των ΑΠ στον πληθυσμό που εξετάζεται,³⁷ ενώ μπορεί να υποτιμάει τον ρόλο που διαδραματίζουν οι ΑΠ στην αντιμετώπιση του άσθματος.^{6,7} Επίσης, η απουσία ενός τυποποιημένου ορισμού των ΑΠ ο οποίος να είναι αποδεκτός από όλους και να χρησιμοποιείται ευρέως περιορίζει τη δυνατότητα για αξιόπιστη σύγκριση ανάμεσα στις διάφορες μελέτες.⁶

Στην εργασία μας μελετήσαμε την εποχική κατανομή (σύμφωνα με τη ΜΜ) των ΑΠ, οι οποίοι καθορίστηκαν με βασικό κριτήριο την ανάγκη για χορήγηση κορτικοστεροειδών, σε πληθυσμό ασθματικών ασθενών όλων των ηλικιών που εξετάστηκαν σε ένα Αλλεργιολογικό Τμήμα Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου της Αθήνας (251 ΓΝΑ) κατά τη διάρκεια μιας μεγάλης χρονικής περιόδου (20 έτη). Στην ελληνική και διεθνή ιατρική βιβλιογραφία δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επαρκή δεδομένα για την εποχική κατανομή των ΑΠ, ανάλογα με το είδος της αλλεργικής ευαισθητοποίησης στα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος (αεροαλλεργιογόνα) σε ασθματικούς ασθενείς. Σε πρόσφατη εργασία μας διαπιστώσαμε ότι οι ΑΠ των Ελλήνων ασθματικών ασθενών με αλλεργία μόνο στη γύρη (αγρωστώδη, παριετάρια, ελιά) παρουσιάζουν ένα είδος σαφούς και έντονης εποχικής κατανομής με έξαρση τους μήνες Απρίλιο, Μάιο και Ιούνιο. Η έξαρση αυτή κατά τον μήνα Μάιο είναι ιδιαίτερα υψηλή και μπορεί να λάβει τον χαρακτηρισμό ως η «επιδημία» του Μαΐου για τους ασθενείς που είναι αλλεργικοί στη γύρη.²⁷ Έτσι, στην παρούσα εργασία συγκρίναμε την εποχική κατανομή (όπως αυτό εκφράζεται με τη ΜΜ) των ΑΠ σε ασθματικούς ασθενείς που προέρχονται από 2 διακριτές ομάδες. Στην πρώτη ομάδα συμπεριλήφθηκαν ασθματικοί ασθενείς με ΑΦΑ οι οποίοι είχαν αλλεργία, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ΔΔ, μόνο στα ΑΟΣ.²⁸ Όπως είναι γνωστό τα ακάρεα *D. Pteronyssinus* και *D. Farinae*

διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση αναπνευστικής αλλεργίας (αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα).^{38,39} Στη δεύτερη ομάδα συμπεριλήφθηκαν ασθματικοί ασθενείς με ΜΑΦΑ (είχαν αρνητικές όλες τις ΔΔ).²⁹

Η εποχική κατανομή των ΑΠ σε Έλληνες ασθενείς που μελετήσαμε οι οποίοι είχαν αλλεργία μόνο στα ΑΟΣ (*D. Pteronyssinus* και *D. Farinae*) διαπιστώθηκε ότι παρουσιάζουν δύο αξιοσημείωτες εξάρσεις με τα εξής χαρακτηριστικά: η μία συμβαίνει τους μήνες της άνοιξης (Μάρτιος, Απρίλιος, Μάιος) και τον Ιούνιο, ενώ η άλλη αντίστοιχα τους μήνες του φθινοπώρου (Σεπτέμβριος, Οκτώβριος, Νοέμβριος). Αντίθετα, όλους τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ εμφανίζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον μέσο όρο (η ελάττωση είναι ιδιαίτερα έντονη τον Αύγουστο). Ο χαρακτηριστικός αυτός τύπος της εποχικής κατανομής (ΜΜ) των ΑΠ ισχύει σχεδόν το ίδιο τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Επίσης το ίδιο περίπου ισχύει σε ασθματικούς ασθενείς μικρότερης ηλικίας (≤ 29 ετών) αλλά και μεγαλύτερης ηλικίας αντίστοιχα (≥ 30 ετών). Τα αποτελέσματα της μελέτης μας όσον αφορά την εποχική κατανομή των ΑΠ του άσθματος είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα άλλων συγγραφέων που επισημαίνουν την εποχικότητα της δραστηριότητας της νόσου με κατώτατο σημείο τους μήνες του θέρους (ιδιαίτερα τον Αύγουστο), ενώ αντίθετα η έξαρση διαπιστώνεται κυρίως τους μήνες της άνοιξης και του φθινοπώρου. Η διακύμανση αυτή αφορά κυρίως παιδιά και νεαρούς ενήλικους, ενώ είναι έντονα εμφανής με την παρουσία του αλλεργικού φαινοτύπου της νόσου ιδιαίτερα όταν υπάρχει αλλεργία σε ολοετή (perennial) αλλεργιογόνα όπως είναι τα ΑΟΣ, τα επιθήλια των οικιακών ζώων (γάτα, σκύλος) και η κατσαρίδα.^{11,13,40-42}

Η εποχική κατανομή των ΑΠ σε Έλληνες ασθενείς που μελετήσαμε οι οποίοι είχαν το ΜΑΦΑ διαπιστώθηκε ότι επίσης παρουσιάζουν δύο αξιοσημείωτες εξάρσεις με τα εξής χαρακτηριστικά: η μία συμβαίνει τους μήνες του χειμώνα (Ιανουάριος, Φεβρουάριος) που συνεχίζει τους μήνες της άνοιξης (Μάρτιος, Απρίλιος), ενώ η άλλη αντίστοι-

χα τους μήνες του φθινοπώρου (Σεπτέμβριος, Οκτώβριος, Νοέμβριος). Αντίθετα όλους τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ εμφανίζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον μέσο όρο (η ελάττωση είναι ιδιαίτερα έντονη τον Αύγουστο). Ο χαρακτηριστικός αυτός τύπος της εποχικής κατανομής (ΜΜ) των ΑΠ ισχύει σχεδόν το ίδιο τόσο στους άνδρες με ΜΑΦΑ όσο και στις γυναίκες αντίστοιχα. Επίσης το ίδιο περίπου ισχύει σε ασθματικούς ασθενείς με ΜΑΦΑ μικρότερης ηλικίας (≤ 29 ετών) αλλά και μεγαλύτερης ηλικίας αντίστοιχα (≥ 30 ετών). Έτσι, φαίνεται ότι οι διαφορές της εποχικής κατανομής (ΜΜ) των ΑΠ ανάμεσα σε ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ συγκριτικά με ασθενείς που έχουν ΜΑΦΑ είναι οι εξής: (1) στους πρώτους η αύξηση των ΑΠ τους μήνες της άνοιξης περιλαμβάνει και τον μήνα Μάιο καθώς και τον Ιούνιο, γεγονός που δεν ισχύει στους ασθενείς με ΜΑΦΑ, (2) στους δεύτερους η αύξηση των ΑΠ διαπιστώθηκε και στους ψυχρούς υγρούς μήνες του χειμώνα (Ιανουάριο, Φεβρουάριο ή/και Δεκέμβριο) γεγονός το οποίο δεν ισχύει για τους ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ. Κοινά χαρακτηριστικά ανάμεσα στις 2 ομάδες ασθματικών ασθενών (ΑΦΑ/ΑΟΣ έναντι ΜΑΦΑ) είναι τα εξής: (1) αύξηση των ΑΠ τους μήνες της άνοιξης (Μάρτιο, Απρίλιο) και τους μήνες του φθινοπώρου (Σεπτέμβριο, Οκτώβριο ή/και Νοέμβριο) και (2) ελάττωση τους μήνες του θέρους (Ιούνιο, Ιούλιο, Αύγουστο) η οποία είναι ιδιαίτερα εμφανής τον Αύγουστο.

Η ερμηνεία του φαινομένου της αύξησης των ΑΠ τους μήνες που διαπιστώθηκαν στη μελέτη μας δεν είναι δυνατόν να δοθεί στα πλαίσια της παρούσας εργασίας. Το ίδιο ισχύει και για τις διαφορές ανάμεσα στους ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ έναντι των αντίστοιχων ασθενών με ΜΑΦΑ. Είναι λογικό ότι τη δεύτερη κατηγορία (ασθενείς με ΜΑΦΑ) θα πρέπει να λάβουμε υπόψη την απουσία του ρόλου των αλλεργιογόνων ως εκλυτικών παραγόντων στο άσθμα. Όπως είναι γνωστό οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού αποτελούν την κύρια αιτία των ΑΠ, ιδιαίτερα το φθινόπωρο με την έναρξη του σχολείου στα παιδιά,^{13,40} πλην όμως αναγνωρίζονται σε λιγότερο από το 60% αυτών των περιπτώσεων. Έτσι, φαίνεται ότι είναι πιθανό και άλλοι παράγοντες όπως έκθεση στα

αλλεργιογόνα, ρύπανση του περιβάλλοντος, καταστάσεις πίεσης ή έντασης (stress) και βακτηρίδια να συντελούν και να αυξάνουν τον κίνδυνο για ΑΠ.^{40,43} Επίσης δεν μπορεί να αποκλεισθεί η άποψη της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην αλλεργία και τις ιογενείς λοιμώξεις με αποτέλεσμα την πρόκληση ΑΠ.^{44,45}

Επιδημιολογικά δεδομένα αποδεικνύουν μια μεγαλύτερη επίπτωση και μεγαλύτερο επιπολασμό του άσθματος στα αγόρια συγκριτικά με τα κορίτσια με αποτέλεσμα να διαπιστώνονται στα πρώτα περισσότεροι ΑΠ που απαιτούν νοσοκομειακή περίθαλψη και επισκέψεις στα ΤΕΠ των Νοσοκομείων. Κατά τη διάρκεια της εφηβείας η σχέση αυτή ανάμεσα στα 2 φύλα αντιστρέφεται και σχεδόν μέχρι τη μέση ηλικία ή ακόμη και σε μεγαλύτερη ηλικία οι γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες, παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση και μεγαλύτερο επιπολασμό του άσθματος με περισσότερους ΑΠ και ανάγκη για νοσοκομειακή περίθαλψη.^{46,47} Επίσης η διάρκεια της νοσηλείας των γυναικών στα Νοσοκομεία, συγκριτικά με τους άνδρες, φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη όσον αφορά το χρονικό διάστημα και έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για μια εκ νέου εισαγωγή στο Νοσοκομείο.⁴⁸ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας η εποχική κατανομή (ΜΜ) των ΑΠ δεν παρουσιάζει ουσιαστικές διαφορές ανάμεσα στα 2 φύλα (άνδρες, γυναίκες) σε ασθματικούς ασθενείς που έχουν τόσο ΑΦΑ/ΑΟΣ όσο και ΜΑΦΑ.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η εποχική κατανομή των ΑΠ ανάλογα με την ηλικία (παιδιά, ενήλικους): Έτσι, στον Καναδά οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι σε παιδιά σχολικής ηλικίας (5–15 ετών) οι εισαγωγές στα Νοσοκομεία και οι επισκέψεις στα ΤΕΠ των Νοσοκομείων που οφείλονται σε ΑΠ παραμένουν σταθερές με μια μικρή αύξηση κατά τη διάρκεια των 6 πρώτων μηνών του έτους. Στη συνέχεια οι ΑΠ ελαττώνονται σημαντικά τους καλοκαιρινούς μήνες πλην όμως ακολουθεί μια ταχεία και μεγάλου βαθμού αύξηση στις εισαγωγές στα Νοσοκομεία και στις επισκέψεις στα ΤΕΠ των Νοσοκομείων που αρχίζει σταδιακά να εμφανίζεται από τα μέσα Αυγούστου και φθάνει στην κορύφωση τον Σεπτέμβριο, περίπου 2 εβδομάδες

μετά την επιστροφή των παιδιών στο σχολείο από τις καλοκαιρινές διακοπές. Το εντυπωσιακό αυτό φαινόμενο έλαβε την ονομασία η «επιδημία» του Σεπτεμβρίου (the September "epidemic").¹³ Η εν λόγω φθινοπωρινή επιδείνωση αποδίδεται στην αυξημένη συχνότητα των λοιμώξεων του αναπνευστικού από ρινοϊό, ανάμεσα στα παιδιά που επιστρέφουν στο σχολείο τους από τις καλοκαιρινές διακοπές.^{40,45} Όμως δεν αποκλείεται ότι τελικά και άλλοι παράγοντες, όπως είναι η αλλεργική ευαισθητοποίηση και η αυξημένη έκθεση σε αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος μπορεί να διαδραματίζουν ρόλο σε συνδυασμό με τις ιογενείς λοιμώξεις.^{40,42,45,49} Η φθινοπωρινή επιδείνωση (κατά τον μήνα Σεπτέμβριο) κυρίως σε παιδιά-νεαρούς ενηλίκους έχει διαπιστωθεί και από άλλους συγγραφείς σε διάφορες χώρες του Βορείου ημισφαιρίου^{10-12,41,42,50-62} αλλά και σε ορισμένες χώρες του Νοτίου ημισφαιρίου την αντίστοιχη εποχή (έξαρση των ΑΠ κυρίως τον Φεβρουάριο μετά από την επιστροφή των παιδιών στο σχολείο μετά από τις διακοπές του Ιανουαρίου).^{63,64}

Στα μικρότερα παιδιά (2-4 ετών) παρουσιάζεται ένας παρόμοιος χαρακτήρας με εποχική κατανομή των ΑΠ, πλην όμως η έξαρση του Σεπτεμβρίου είναι λιγότερο εμφανής. Το ίδιο συμβαίνει στους εφήβους και νεαρούς ενηλίκους (16-35 ετών) στους οποίους η έξαρση τον μήνα Σεπτέμβριο δεν είναι τόσο χαρακτηριστική, ενώ η έξαρση του Σεπτεμβρίου εκδηλώνεται περίπου 1 εβδομάδα αργότερα συγκριτικά με την αντίστοιχη των παιδιών σχολικής ηλικίας (5-15 ετών). Σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθματικούς ενηλίκους η έξαρση του Σεπτεμβρίου δεν είναι τόσο εμφανής και μετά την ηλικία των 50 ετών καθίσταται ασήμαντη. Αντίθετα σε αυτές τις μεγαλύτερες ηλικίες η χαρακτηριστική αύξηση των εισαγωγών στα Νοσοκομεία και στις ΜΕΘ των Νοσοκομείων, που οφείλονται στο άσθμα, διαπιστώθηκε τους μήνες Δεκέμβριο και Ιανουάριο (χρονική περίοδος η οποία δεν χαρακτηρίζεται ως υψηλού κινδύνου για παιδιά-εφήβους-νεαρούς ενηλίκους).^{15,16} Στην εργασία μας διαπιστώσαμε ότι η αύξηση των ΑΠ είναι εμφανής και ισχύει ανεξαρτήτως φύλου (άνδρες, γυναίκες) και ηλικίας (≤ 29 ετών, ≥ 30 ετών) σε ασθματικούς

ασθενείς που έχουν τόσο ΑΦΑ/ΑΟΣ όσο και ΜΑΦΑ. Επίσης, η εποχική κατανομή (ΜΜ) των ΑΠ δεν παρουσιάζει ουσιαστικές διαφορές στους ασθενείς νεότερης ηλικίας (≤ 29 ετών) και μεγαλύτερης ηλικίας (≥ 30 ετών) αντίστοιχα, στις 2 ομάδες ασθματικών ασθενών που εξετάσαμε (ΑΦΑ/ΑΟΣ και ΜΑΦΑ).

Συμπερασματικά διαπιστώσαμε ομοιότητες αλλά και διαφορές στην εποχική κατανομή (ΜΜ) των ΑΠ σε ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ και ΜΑΦΑ. Έτσι, στους ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ η ΜΜ των ΑΠ παρουσιάζεται αυξημένη σε 2 χρονικές περιόδους του έτους: (1) τους μήνες της άνοιξης (Μάρτιος, Απρίλιος, Μάιος) και τον Ιούνιο και (2) τους μήνες του φθινοπώρου (Σεπτέμβριος, Οκτώβριος ή/και Νοέμβριος). Αντίθετα όλους τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ εμφανίζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον ΓΜΟ. Η ελάττωση αυτή είναι εμφανής τους μήνες του θέρους (Ιούλιος και ιδιαίτερα τον Αύγουστο) και τους μήνες του χειμώνα (Δεκέμβριος, Ιανουάριος και Φεβρουάριος). Η παραπάνω εποχική κατανομή των ΑΠ ισχύει σχεδόν σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΟΣ ανεξάρτητα από το φύλο (άνδρες, γυναίκες) και την ηλικία (≤ 29 ετών, ≥ 30 ετών). Στους ασθματικούς ασθενείς με ΜΑΦΑ η ΜΜ των ΑΠ παρουσιάζεται αυξημένη σε 2 χρονικές περιόδους του έτους: (1) τους μήνες του χειμώνα (Ιανουάριος, Φεβρουάριος και σε ορισμένες περιπτώσεις Δεκέμβριος), τους μήνες της άνοιξης (Μάρτιος, Απρίλιος) και (2) τους μήνες του φθινοπώρου (Σεπτέμβριος, Οκτώβριος, Νοέμβριος). Αντίθετα όλους τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ εμφανίζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον ΓΜΟ. Η ελάττωση αυτή είναι εμφανής τους μήνες του θέρους (Ιούνιος, Ιούλιος και ιδιαίτερα τον Αύγουστο). Η παραπάνω εποχική κατανομή των ΑΠ ισχύει σχεδόν σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς με ΜΑΦΑ ανεξάρτητα από το φύλο (άνδρες, γυναίκες) και την ηλικία (≤ 29 ετών, ≥ 30 ετών). Η αναγνώριση της εποχικής κατανομής (ΜΜ) των ΑΠ, ιδιαίτερα τους μήνες του έτους που διαπιστώθηκε αύξηση αυτών, μπορεί να συντελέσει στη βελτίωση της αντιμετώπισης των ασθματικών ασθενών στη χώρα μας.

Βιβλιογραφία

- Masoli M, Fabian D, Holt S et al. Global Initiative for Asthma (GINA) program. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004, 59:469–478
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Web Link: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (Accessed 22 Mar 2017)
- Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG et al. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:1229–1235
- Peters SP, Jones CA, Haselkorn T et al. Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): Findings from a national web-based survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:1454–1461
- Gerhardsson de Verdier M, Andersson M, Kern DM et al. Asthma and chronic obstructive disease overlap syndrome: Double costs compared with patients with asthma alone. *Value Health* 2015, 16:759–766
- Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ et al. Asthma outcomes: Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129(Suppl 3): S34–S38
- Szeffler SJ, Chmiel JF, Fitzpatrick AM et al. Asthma across the ages: Knowledge gaps in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133:3–13
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED 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
- Sears MR. Epidemiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:662–670
- Bloomberg GR, Trinkaus KM, Fisher EB Jr et al. Hospital readmissions for childhood asthma: a 10-year metropolitan study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167:1068–1076
- Gergen PJ, Mitchell H, Lynn H et al. Understanding the seasonal pattern of childhood asthma: results from the National Cooperative Inner-City Asthma Study (NCICAS). *J Pediatr* 2002, 141:631–636
- Cohen HA, Blau H, Hoshen M et al. Seasonality of asthma: a retrospective population study. *Pediatrics* 2014, 133:e923–e932
- Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:132–138
- Jackson DJ, Sykes A, Mallia P et al. Asthma exacerbations: origin, effect and prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:1165–1174
- Johnston NW. The similarities and differences of epidemic cycles of chronic obstructive pulmonary disease and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007, 4:591–596
- Gerhardsson de Verdier M, Gustafson P, Mc Crae C et al. Seasonal and geographic variation in the incidence of asthma exacerbations in the United States. *J Asthma* 2017, 54:818–824
- Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014, 2:645–648
- Peters SP. Asthma phenotypes: Nonallergic (Intrinsic) asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014, 2:650–652
- Tilles SA, Bardana EJ Jr. Seasonal variation in bronchial hyperreactivity (BHR) in allergic patients. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997, 15:169–185
- Britton J, Chinn S, Burney P et al. Seasonal variation in bronchial reactivity in a community population. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82:134–139
- van der Heide S, De Monchy JG, De Vries K et al. Seasonal differences in airway hyperresponsiveness in asthmatic patients: relationship with allergen exposure and sensitization to house dust mites. *Clin Exp Allergy* 1997, 25:627–633
- Galan I, Prieto A, Rubio M et al. Association between airborne pollen and epidemic asthma in Madrid, Spain: a case-control study. *Thorax* 2010, 65:398–402
- Dharmage S, Bailey M, Raven J et al. Mouldy houses influence symptoms of asthma among atopic individuals. *Clin Exp Allergy* 2002, 32:714–720
- O' Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991, 324:359–363
- Dellavalle CT, Triche EN, Leederer BP et al. Effects of ambient pollen concentrations on frequency and severity of asthma symptoms among asthmatic children. *Epidemiology* 2012, 23:55–63
- Canova CT, Heinrich J, Anto J-M et al. The influence of sensitisation to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks. *Eur Respir J* 2013, 42:935–945
- Γρηγορέας Χ, Παπαθανασίου Δ, Πεταλάς Κ και συν. Εποχική κατανομή (μηνιαία μεταβολή) των ασηματικών παροξυσμών σε ασθενείς με άσθμα και αλλεργία σε γύρεις: Η «επιδημία» του Μαΐου στην Ελλάδα. *Ελλην Αλλεργιολ Κλιν Ανοσολ* 2018, 11:89–99
- Γρηγορέας Χ, Παπαθανασίου Δ, Πεταλάς Κ και συν. Εποχική κατανομή (μηνιαία μεταβολή) των ασηματικών παροξυσμών σε ασθενείς με άσθμα και αλλεργία στα ακάρεα της

- οικιακής σκόνης (*D. Pteronyssinus* και *D. Farinae*). *Ελλην Αλλεργιολ Κλιν Ανοσολ* 2018, 11:100–110
29. Γρηγορέας Χ, Παπαθανασίου Δ, Πεταλάς Κ και συν. Εποχική κατανομή (μηνιαία μεταβολή) των ασθματικών παροξυσμών σε αλλεργικούς και μη ασθενείς με άσθμα. *Ελλην Αλλεργιολ Κλιν Ανοσολ* 2018, 11:18–33
30. American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991, 144:1202–1218
31. Standardized Lung Function Testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993, 16(Suppl): 1–100
32. Γρηγορέας Χ, Παπαθανασίου Δ, Πεταλάς Κ και συν. Ο αλλεργικός και ο μη αλλεργικός φαινότυπος του άσθματος: Συσχέτιση με το φύλο και την ηλικία. *Ελλην Αλλεργιολ Κλιν Ανοσολ* 2017, 10:48–58
33. Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975, 14:412–417
34. Dreborg S, Frew A. Position paper: Allergen standardisation and skin tests. *Allergy* 1983, 48(suppl 14):49–82
35. Γρηγορέας Χ, Γαλατάς Ι, Παπαδήμας Σ και συν. Αλλεργικά νοσήματα αναπνευστικού (ρινίτιδα, άσθμα) και ευαισθησία σε αλλεργιογόνα. *Ιατρική* 1994, 65:368–377
36. Γρηγορέας Χ, Γαλατάς Ι, Παπαδήμας Σ και συν. Συχνότητα ευαισθησίας σε αεροαλλεργιογόνα και αναπνευστικής αλλεργίας (ρινίτιδα, άσθμα) σε πληθυσμό Ελλήνων ενηλίκων. *Ελλην Αλλεργιολ Κλιν Ανοσολ* 1994, 2:219–229
37. Battaglia S, Basile M, Spatafora M et al. Are asthmatics enrolled in randomised trials representative of real-life outpatients? *Respiration* 2015, 89:383–389
38. Calderón M, Kleine-Teble J, Linneberg A et al. House dust mite respiratory allergy: An overview of current therapeutic strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015, 3:843–845
39. Calderón M, Linneberg A, Kleine-Teble J et al. Respiratory allergy due to house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015, 136:38–48
40. Sears MR, Johnston NW. Understanding the September asthma epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:526–529
41. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ et al. Randomized trial of omalizumab (Anti-IgE) for asthma in Inner-City children. *N Engl J Med* 2011, 364:1005–1015
42. Teach SJ, Gergen PJ, Szeffler S et al. Seasonal risk factors for asthma exacerbations among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 135:1465–1473
43. Bisgaard H, Hermansen MN, Bønnelykke K et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *Br Med J* 2010, 341: c4978
44. Green RM, Custovic A, Sanderson G et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case control study. *Br Med J* 2002, 324: 763
45. Busse WW, Lemanske RF Jr, Germ JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010, 376:826–834
46. Chen Y, Stewart P, Johansen H et al. Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age. *J Clin Epidemiol* 2003, 56:180–187
47. Schatz M, Clark S, Camargo CA. Sex differences in the presentation and course of asthma hospitalization. *Chest* 2006, 129:50–55
48. Trawick DR, Holm C, Writh J. Influence of gender on rates of hospitalization, hospital course, and hypercapnea in high-risk patients admitted for asthma. *Chest* 2001, 119: 115–119
49. Johnstone NW, Sears MR. Asthma exacerbations. I: Epidemiology. *Thorax* 2006, 61:722–728
50. Silverman RA, Ito K, Stevenson et al. The relationship of fall school opening and emergency department asthma visits in a large metropolitan area. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005, 159:818–823
51. Fleming DM, Cross KW, Sunderland R et al. Comparison of the seasonal patterns of asthma identified in general practitioner episodes, hospital admissions and deaths. *Thorax* 2000, 55:662–665
52. Garty BZ, Kosman E, Ganor E et al. Emergency room visits of asthmatic children, relation to air pollution, weather and air borne allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, 81:563–570
53. May Y, Somenciw R, Morrison H et al. Seasonality in epidemics of asthma mortality and hospital admission rates, Ontario 1979–1986. *Can J Publ Health* 1990, 81:226–228
54. Crighton EJ, Mamdani MM, Upshur RE. A population based time series analysis of asthma hospitalizations in Ontario, Canada: 1988 to 2000. *Can J Publ Health* 1990, 81: 226–228
55. Bates DV, Baker-Anderson M, Sizto R. Asthma attack periodicity: a study of hospital emergency visits in Vancouver. *Environ Res* 1990, 51:51–70
56. Larsen K, Zhu J, Feldman LY et al. The annual September peak in asthma exacerbation rates. Still a reality? *Ann Am Thorac Soc* 2016, 13:231–239
57. Van Dole KB, Swern AS, Newcomb K et al. Seasonal patterns in health care use and pharmaceutical claims for asthma prescriptions for preschool- and school-aged children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009, 102:198–204
58. Kimes D, Levine E, Timmins S et al. Temporal dynamics of emergency department and hospital admissions of pediatric asthmatics. *Environ Res* 2004, 94:7–17

59. Weiss KB. Seasonal trends in US asthma hospitalizations and mortality. *JAMA* 1990, 263:2323–2328
60. Rosas I, McCartney HA, Payne RW et al. Analysis of the relationships between environmental factors (aeroallergens, air pollution and weather) and asthma emergency admissions to a hospital in Mexico City. *Allergy* 1998, 53: 394–401
61. Scheuerman O, Meyerovitch J, Marcus N et al. The September epidemic of asthma in Israel. *J Asthma* 2009, 46: 652–655
62. Julious SA, Osman LM, Jiwa M. Increase in asthma hospital admissions associated with the end of the summer vacation for school-age children in two cities from England and Scotland. *Publ Health* 2007, 121:482–484
63. Lincoln D, Morgan G, Sheppard V et al. Childhood asthma and return to school in Sydney, Australia. *Publ Health* 2006, 120:854–862
64. Lister S, Sheppard V, Morgan G et al. February asthma outbreaks in NSW: A case control study. *Aust N Z J Publ Health* 2001, 25:514–519

Το περιοδικό θα δέχεται για δημοσίευση άρθρα που αφορούν σε Επιδημιολογία, Αιτιολογία, Διάγνωση κλινική και εργαστηριακή, Θεραπεία και Πρόληψη των αλλεργιολογικών νοσημάτων (υπερευαισθησίας) και σχετικών νοσημάτων, όπως αυτοάνοσα ή ανοσολογικές ανεπάρκειες πρωτοπαθείς ή επίκτητες. Οι μελέτες μπορεί να περιλαμβάνουν βασική και εφαρμοσμένη κλινική και εργαστηριακή Αλλεργιολογία και Κλινική Ανοσολογία. Άρθρα που αφορούν σε αποτελέσματα φαρμακευτικών μελετών θα προτιμώνται όταν περιλαμβάνουν και παθογενετικούς μηχανισμούς ή παρουσιάζουν αποτελέσματα νέων φαρμακευτικών ουσιών. Ενδιαφέρουσες κλινικές περιπτώσεις θα γίνονται αποδεκτές, κυρίως εάν επικεντρώνονται σε θέματα σύγχρονου ενδιαφέροντος και είναι τεκμηριωμένες, όπως και επιστολές προς τη Σύνταξη με κρίσεις και σχόλια για τις εργασίες και τα λοιπά άρθρα που δημοσιεύονται στο περιοδικό. Άρθρα ανασκοπήσεως θα δημοσιεύονται μετά από πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής. Οι δημοσιευμένες εργασίες αποτελούν πνευματική συνιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού και δεν επιτρέπεται η αναδημοσίευση χωρίς τη γραπτή άδεια της Συντακτικής Επιτροπής.

Οι εργασίες θα πρέπει να στέλνονται σε ηλεκτρονική μορφή στην Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (e-mail: info@allergy.org.gr) και στον Υπεύθυνο ύλης (e-mail: pitsios@yahoo.com).

Σε ξεχωριστή σελίδα θα πρέπει να αναγράφεται ο τίτλος του άρθρου, τα πλήρη ονόματα των συγγραφέων, το όνομα του Ιδρύματος όπου έγινε η εργασία και το όνομα-διεύθυνση-τηλέφωνο του υπευθύνου για την αλληλογραφία συγγραφέα. Επίσης ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας πρέπει να δηλώνει ότι η εργασία δεν έχει δημοσιευθεί σε άλλο ελληνικό ιατρικό περιοδικό και ότι όλοι οι συγγραφείς συμφωνούν για τη δημοσίευση της μελέτης.

Γενικά τα άρθρα θα πρέπει να διαιρούνται στα ακόλουθα μέρη και με τη σειρά που αναφέρονται:

1. **Περίληψη** (περίπου 150 λέξεις).
2. **Εισαγωγή** (περιγραφή του σκεπτικού για την εκπόνηση της μελέτης).

3. **Ασθενείς ή Υλικό και Μέθοδος** (θα πρέπει να περιλαμβάνονται επαρκείς πληροφορίες που να είναι δυνατή η αναπαραγωγή της πειραματικής εργασίας).

4. **Αποτελέσματα** (θα πρέπει να περιγραφούν επακριβώς και οι πίνακες ή τα σχήματα να συμπληρώνουν την περιγραφή χωρίς να επαναλαμβάνονται τα ευρήματα άλλων μελετών).

5. **Συζήτηση** (κυρίως αναφορά στη σημασία των αποτελεσμάτων και σύγκριση με ευρήματα άλλων μελετών).

6. **Ευχαριστίες**. Απευθύνονται μόνο προς τα άτομα, τα οποία έχουν βοηθήσει ουσιαστικά.

7. **Αγγλική Περίληψη** (περίπου 150 λέξεις).

8. **Βιβλιογραφία**.

Η αναγραφή των βιβλιογραφικών παραπομπών, οι Πίνακες και οι Εικόνες καθώς και η Ονοματολογία και οι μονάδες μέτρησης ακολουθούν το πρότυπο του περιοδικού «ΙΑΤΡΙΚΗ». Συγκεκριμένα:

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται. Σε περίπτωση αναφοράς σε ονόματα συγγραφέων στο κείμενο, εφόσον είναι ξένοι, μετά το επώνυμο ακολουθεί η συντομογραφία et al, ενώ στους Έλληνες συγγραφείς «και συν». Εφόσον οι συγγραφείς είναι δύο, μεταξύ των επωνύμων τοποθετείται «και».

Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου – και μόνο αυτές – πρέπει να υπάρχουν στον βιβλιογραφικό κατάλογο.

Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών πρέπει να περιορίζεται στον τελείως απαραίτητο. Στα άρθρα ανασκόπησης οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να είναι περισσότερες από 100. Στα άρθρα επικαιρότητας (επίκαιρα θέματα, άρθρα σύνταξης) θα πρέπει να αναφέρονται μόνο 5–6 άρθρα ή μονογραφίες, που ο συγγραφέας πιστεύει ότι είναι απαραίτητα για την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του αναγνώστη στο θέμα.

Η σύνταξη του βιβλιογραφικού καταλόγου γίνεται αριθμητικά με βάση τον αύξοντα αριθμό και τη σει-

ρά εμφάνισης των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο. Αναφέρονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι έξι (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη et al), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του ονόματος του περιοδικού, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης, το έτος. Π.χ. You CH, Lee KY, Chey WY, Merguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. *Gastroenterology* 1980, 79:311–314.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται όνομα συγγραφέως η λέξη Ανώνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymous. Π.χ. Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J* 1981, 283:628.

Παραπομπές που αναφέρονται σε εργασίες, που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση μετά τον τόμο. Π.χ. *Blood*, 54(Suppl 1):26. Οι συντμήσεις των τίτλων των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το Index Medicus. Δεν τοποθετούνται τελείες στα αρχικόνομα των συγγραφέων και τις συντμήσεις των περιοδικών. Στη βιβλιογραφία των επίκαιρων θεμάτων παραλείπονται οι τίτλοι των εργασιών. Για την καταχώρηση συγγραμμάτων ή μονογραφιών στον βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός έκδοσης, ο εκδότης, η πόλη της έκδοσης, οι σελίδες της αναφοράς και το έτος. Η αναφορά σε ένα κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Βαλαβανίδης Αθ. Ελεύθερες ρίζες, μηχανισμοί οξειδωτικών βλαβών στο DNA των κυττάρων και καρκινογένεση. Στο: *Ελεύθερες Ρίζες και Μηχανισμοί Καρκινογένεσης*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2003: 23–141.

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο ενός συγγράμματος που έχει γραφεί από ιδιαίτερο συγγραφέα η αναφορά γίνεται ως εξής: Wenstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: (Στο): Sodeman WA (eds) ή (Συντ.) *Pathologic physiology*. Philadelphia, Saunders, 1974:457–472.

Μη δημοσιευμένες εργασίες καθώς και «προσωπικές επικοινωνίες» δεν χρησιμοποιούνται ως βιβλιογραφική παραπομπή. Άρθρα, που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν βιβλιογραφικά. Στην τελευταία περίπτωση μετά τη συντο-

μογραφία του περιοδικού σημειώνεται η ένδειξη «υπό δημοσίευση».

Πίνακες: Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα σε ξεχωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να φέρουν περιεκτική σύντομη λεζάντα, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητη η αναφορά του αναγνώστη στο κείμενο. Κάθε στήλη φέρει επεξηγηματική σύντομη επικεφαλίδα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών, καθώς και οι λοιπές διευκρινίσεις γίνονται στο τέλος του πίνακα. Αποφεύγονται οι κάθετες γραμμές και χρησιμοποιούνται οριζόντιες, μόνο όταν είναι τελείως απαραίτητες.

Εικόνες: Τα σχήματα και οι φωτογραφίες πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο, κατάλληλα για την άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Στο πίσω μέρος τους να γράφουν με μολύβι τον αριθμό της εικόνας, ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος και τους συγγραφείς. Τοποθετούνται σε φάκελο, ανάμεσα σε δύο σκληρά χαρτόνια, για να μην τσακιστούν στη μεταφορά. Οι τίτλοι των εικόνων πρέπει να αναγράφονται με τον αριθμό, που αντιστοιχεί στην εικόνα, σε χωριστό χαρτί. Επεξηγήσεις σχετικές με τις εικόνες μπορούν να αναφερθούν στον τίτλο. Για το μέγεθος των εικόνων συμβουλευτείτε το σχήμα του περιοδικού. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπό τους δεν πρέπει να ξεχωρίζει. Στην αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς. Στέλνονται και σε ηλεκτρονική μορφή σε 300 dpi ανάλυση.

Ονοματολογία και μονάδες μέτρησης: Οι συγγραφείς πρέπει να χρησιμοποιούν τους παγκόσμια παραδεκτούς τίτλους και τις μονάδες του SI. Για λεπτομέρειες βλ. *Ιατρική* 1980, 37:139.

Διόρθωση τυπογραφικών δοκιμών: Πραγματοποιείται μία μόνο φορά από τους συγγραφείς. Εκτεταμένες μεταβολές δεν γίνονται δεκτές.

Ανάτυπα: Απαγορεύεται η φωτοτυπική αναπαραγωγή των δημοσιευμένων εργασιών. Η προμήθεια από τους συγγραφείς ανατύπων γίνεται αποκλειστικά από την εκδοτική εταιρεία. Οι συγγραφείς επιβαρύνονται με το κόστος τους. Τα ανάτυπα παραγγέλλονται κατά τον χρόνο διόρθωσης των δοκιμών.

I N S T R U C T I O N S T O T H E A U T H O R S

Hellenic Allergology & Clinical Immunology 2019
Series B' • 12(1):53–54

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία 2019
Περίοδος Β' • 12(1):53–54

The “Hellenic Allergology & Clinical Immunology” (HACI) is the official journal of the Hellenic Society of Allergology & Clinical Immunology and aims at the continuous education of allergologists and medical doctors in general. Articles dealing with epidemiology, *in vivo* and *in vitro* diagnosis, treatment and prevention of allergic diseases as well as papers on immunologic diseases are welcomed for publication.

Original papers published in HACI are studies of basic and applied allergology and clinical immunology. Articles reporting the results of studies on new medicines should include the pathogenetic mechanisms.

Case reports refer to new or very rare cases, with proven results.

Reviews are detailed surveys on current points of view.

Current opinion/Annotations are brief reviews of the most recent concepts on a particular subject.

Comments on articles of the international literature and **Congress reports** published are after invitation.

Letters to the editor containing comments on former papers of HACI are accepted.

Articles published in HACI are owned by the journal and are not allowed to be republished without the written consent of the Editor in Chief. Manuscripts must be sent at the Hellenic Society of Allergology & Clinical Immunology (e-mail: info@allergy.org.gr) and to the Associate Editor (e-mail: pitsios@yahoo.com).

Please send your manuscript using the following instructions.

Title page should contain the title of the article, a running title (up to 50 characters), the names and the positions of the author(s), the institutional affiliation of each author and finally the name, address, telephone number and e-mail of the corresponding author.

Abstracts are limited to 200 words. The abstracts of the reviews must be descriptive, mentioning all chapters contained and the main conclusions. Abstracts of

original papers should be structured under the following captions: Aim, Material (or Patients) and Methods, Results and Conclusions.

Text of original papers should contain the following chapters:

1. *Introduction*; containing the background and the necessary references and citing the objectives of the study.
2. *Material (or Patients) and Methods*; describing thoroughly the study's protocol. The reason that specific patients or materials were selected and included in the study, as well as the methodology applied must be fully disclosed in order that the research may be reproduced by future investigators. Statistical methods used must be mentioned. The pharmaceutical substances used must be mentioned by their generic names.
3. *Results*; presented fully. Results shown in tables should not be repeated in the text.
4. *Discussion*; opened up by the discussion of the final results, without repeating them. A comparison with the results of similar studies may be done. It is advised to avoid arbitrary conclusions that do not emerge from the results of the study.

An *introduction* precedes the text of the *description of the case* and the *discussion* in the **case reports**.

The text of the other types of articles (Reviews, Comments etc.) can be structured according to the author's aims, needs and style.

All articles are peer-reviewed and, if needed, they are subjected to minor changes performed by the Editorial Board.

Acknowledgements may be addressed to persons who have contributed substantially.

References: they are numbered in the order that they appear in the text. When the names of an article's authors are cited in the text, only the first author's surname is mentioned followed by et al, with the exception of a 2-authors' paper; in that case an “and” should be placed between the 2 surnames. All cited articles

should be included in the reference section. References should be limited to those necessary. Reviews may have up to 100, original up to 50 and current issues/case reports up to 10 references.

The reference section is organized numerically based on the order that articles first appear in the text. Abstracts should contain no references. Cite the surnames and initials up to 6 authors (if more add "et al." after the sixth name), the title of the article, the abbreviation of the journal (as listed in PubMed/Index Medicus), the year, volume, first and last page of the publication; e.g. "Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. *Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. Allergy 1997, 52: 504-513.*" No points (.) are placed after author acronyms and journal abbreviations. In case that no author name is given, cite Anonymous at the place of author's name.

References of papers published in supplements must include the number of the supplement in parenthesis after the volume, e.g. *Blood, 1996; 54(Suppl 1): 26.* For books or monographs, list the surnames and initials of the authors, the title and the number of the edition, the editor and the town of edition, the year and the pages cited; e.g. "Sicherer SH. *How peanut allergy is treated. In: The complete peanut allergy handbook. 1st Edition. Berkeley books, New York, 2005:89-130.*" If the reference consists of chapter in a book written by another author, it must be written as follows: "Weinstein I, Swartz MN. *Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Seodeman WA ed. Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1987:457-472.*"

Unpublished material as well as personal communications should not be used as references, whereas ar-

ticles accepted for publication but not yet published may be included with the indication "in press".

Tables are typed in double-space, each in separate page. They are numbered with Arabic numbers, in the order that they appear in the text. They should have a brief, comprehensive explanation. Each column and row must be preceded by a brief explanatory heading. Abbreviations should be explained at the page bottom.

Figures: They can be sent as an attachment when articles are sent by e-mail; a 300dpi or better definition analysis is absolutely necessary. If mailed by post any figures professionally drawn in china ink, photographs or figures prepared using computer software and high-resolution printer must be the original ones to facilitate immediate photographic reproduction and printing. Indicate by pencil on the back the number of the figure, its top and the running title of the article. The legends of the figures must be in separate pages and numbered with the order that they are cited in the text. If patients' photos are used make sure that identities cannot be recognized or include a written consent of the patient that allows the photo to be published.

Terms and units of measurement: Use the international terms and the SI units of measurement. For details see IATRICKI 1980, 37:139.

Review of proofs is asked once, by the authors. Major alterations will not be accepted.

Reprints: Photocopy reproduction of published papers is not allowed. Authors can order reprints directly to the publishing company BETA Medical Arts, during the proofs' review and are charged.