

האם ניתן לשים קץ לקצרת? כיצד ניתן להשיג שליטה בגנחת הסימפונות (Asthma) בילדים?

תקציר:

שרון צינס־רוסו
דוד שוטיוב
איתן כרם

מחלקת ילדים, בית החולים של הדסה והאוניברסיטה העברית, הדסה הר הצופים, ירושלים

גילוי נאות:

המחבר השלישי (א' כ') קיבל בעבר תשלום עבור הרצאות מחברות תרופות לגנחת.

שכיחותה של מחלת גנחת הסימפונות (להלן גנחת) נמצאת במגמת עלייה בשנים האחרונות. מחלה זו מתבטאת בהתקפים נשנים של קוצר נשימה, שיעול או צפצופים אשר נובעים מתהליך דלקתי בדרכי הנשימה. לעיתים מצריכים התקפים אלו טיפול בחדר מיון ואף אשפוז.

בסקירה זו, נתמקד בטיפול הקבוע בחולים שנועד להשיג שליטה בהתקפים ולהפחית מעוצמתם. הטיפול המונע בגנחת בילדים כולל תרופות רבות, והעיקריות שבהן הן קורטיקוסטרואידים בשאיפה ומעכבי הקולטן לליקוטריאנים. כאשר לא מושגת שליטה, ניתן להוסיף תרופות אגוניסטיות לקולטני ביתא-2 אדרנרגיים בעלות טווח פעילות ארוך, הניתנות אך ורק במישלב עם קורטיקוסטרואידים בשאיפה, וכן תכשירים אחרים כגון נוגדנים כנגד IgE ועוד. הטיפול המונע במחלת הגנחת מבוסס על שיטת עלייה בדרגה וירידה בדרגה (Step up, step down). אם הטיפול המונע נכשל, יש לברר בראש ובראשונה את מידת ההיענות לטיפול: האם הטיפול נלקח באופן נכון, האם קיימים גורמים המעצימים את המחלה והאם ייתכן שהגורם לתסמינים איננו גנחת.

גנחת; גנחת הסימפונות; עלייה בדרגה-ירידה בדרגה; קורטיקוסטרואידים בשאיפה.
Asthma; Step up-step down; ICS

מילות מפתח:
KEY WORDS

מלאכותית. שני סוגי התרופות העיקריות לטיפול מונע בגנחת בילדים הם קורטיקוסטרואידים בשאיפה ומעכבי הקולטן לליקוטריאנים.

הקדמה

גנחת הסימפונות (או בקיצור גנחת) היא המחלה הכרונית הנפוצה בילדים ומתבטאת בהתקפי שיעול, צפצופים או קוצר נשימה, הפוגעים בתפקוד ובאיכות חייהם של החולים ומצריכים לעיתים טיפול בחדר מיון או אשפוז, ולעיתים נדירות היא אף גורמת למוות. במהלך 50 השנים האחרונות חלה עלייה משמעותית בשכיחות המחלה [1]. בישראל מדווח על שכיחות מחלת הגנחת בשיעור של כ-3.7% בכלל האוכלוסייה ר-7%-11% בילדים [2]. עיקר הפתופיזיולוגיה של גנחת היא תהליך דלקתי הכולל הסננה של תאי דלקת, לרבות ניטרופילים, אאוזינופילים, תאי פיתום שעברו שיפוע, תאים נוספים בדופן הסימפונות, הפרשת ציטוקינים וכימוקינים, שיפועל תאי Th2 ועוד. תרופות רבות למניעת התקפים נשנים של גנחת מתמקדות בניסיון להשיג שליטה על התהליך הדלקתי.

מטרות הטיפול המונע בגנחת הן להביא לשליטה במחלה שתבוא לידי ביטוי במניעת תסמינים או התקפים, או בהפחתת עוצמתם של התקפים, וכן מניעת תחלואה ותמותה מהמחלה. בסקירה שלהלן נתמקד בטיפול המונע בגנחת בילדים. על פי הנחיות התוכנית האמריקאית למניעת גנחת (NAEPP), הטיפול המונע ניתן בחולים הבאים [3]: בילדים בני 5-12 שנים הלוקים בתסמיני גנחת במהלך היום יותר מפעמיים בשבוע, או המתעוררים בשל תסמיני גנחת במהלך הלילה יותר מפעמיים בחודש, או ילדים שנזקקו לטיפול בסטרואידים מערכתיים פעמיים בשנה האחרונה; בילדים בני פחות מחמש שנים הלוקים בתסמיני גנחת במשך היום יותר מפעמיים בשבוע, או בתסמיני גנחת במהלך הלילה פעם-פעמיים בחודש, או שנזקקו לטיפול בסטרואידים מערכתיים לפחות פעמיים במהלך תקופה של שישה חודשים; בילדים בני פחות מחמש שנים שעברו לפחות ארבעה אירועי צפצופים בשנה שנמצאו עם גורם סיכון אחד לפחות לגנחת; בילדים שחוו התקף חד קשה עד כדי צורך באשפוז ביחידה לטיפול נמרץ, בעיקר אם נזקקו להנשמה

סוגי תרופות לטיפול מונע בילדים עם גנחת

קורטיקוסטרואידים בשאיפה:

מתן קורטיקוסטרואידים בשאיפה (Inhaled corticosteroids, ICS) מאפשר הגעת התרופה ישירות לאתר הפעולה הרצוי (דרכי הנשימה) תוך צמצום השפעות הלוואי המערכתיות. קורטיקוסטרואידים חודרים לתא ונקשרים לקולטנים ציטופלסמיים. הליגנד והקולטן חודרים יחדיו לגרעין, שם הם מעכבים ביטוי של גנים פרו דלקתיים ומעוררים ביטוי של גנים נוגדי דלקת. בילדים בגיל בית הספר, הוכחה יעילותם של ICS למניעת גנחת [4].

בשנות ה-90 נערך מחקר פרופקטיבי גדול - Childhood Asthma Management Program (CAMP), אשר כלל כ-1,000 ילדים בגילים 5-12 שנים הלוקים בגנחת קלה עד בינונית [5]. הילדים טופלו במשך 5-4 שנים בבודזונייד או באינבו (פלסבו) באופן סמוי, והמעקב אחריהם נמשך עוד מספר שנים לאחר תום המחקר. מהמחקר עולה, כי במהלך הטיפול בבודזונייד חל שיפור קליני משמעותי לעומת אינבו שמתבטא בשיפור התסמינים של גנחת ובפחות התקפים חדים המצריכים טיפול מערכתי בסטרואידים. אולם כבר לאחר חודשיים מהפסקת הטיפול במסגרת המחקר, נפסק היתרון של הטיפול.

קורטיקוסטרואידים בשאיפה בגיל הגן

בניגוד למבוגרים וילדים בגיל בית ספר, קיימים חילוקי דעות באשר ליעילות הטיפול המונע ב-ICS בילדים בגיל הגן. במספר עבודות נמצא כי הטיפול ב-ICS יעיל במניעת תסמיני גנחת גם בילדים קטנים [6,3]. במטה-אנליזה שכללה 29 מחקרים נמצא, כי אכן ICS יעילים במניעת

מעכבת את הקולטן לליקוטריאנים (Leukotriene receptor agonists LTRA -), מאושרת לטיפול מגיל שנה ונמצאה יעילה בילדים [12]. במחקר שנערך בילדים בני 2-5 שנים, הביאה התרופה מונטלוקאסט לירידה משמעותית במספר הימים עם גנחת ובצורך בטיפול חד כנגד גנחת. לא דווח על השפעות לוואי קליניות או מעבדתיות משמעותיות במהלך המחקר [13].

חלק מהילדים מגיבים היטב למונטלוקאסט, בעוד שאחרים אינם מגיבים אליו כלל. נמצא כי מאפיינים שונים ובהם גיל, אנמנזה משפחתית, אנמנזה של אלרגיה, תדירות תסמיני הגנחת, אאוזינופיליה

או טיפול בתרופות נוספות כגון ICS, אינם מאפשרים לנבא מי יגיב. הוכח כי התרופה מונטלוקאסט יעילה כטיפול מונע בגנחת, אולם קיימת מחלוקת באשר לעדיפותה על פני הטיפול ב-ICS [14]. אחד היתרונות למונטלוקאסט הוא אופן לקיחת התרופה (אבקה או כדור בלעיסה הניתנים פעם ביום) אשר עשוי לשפר את ההיענות לטיפול.

בחודש ספטמבר, עם תחילת שנת הלימודים, חלה עלייה בשכיחות התקפי גנחת, המיוחסת להעברת מחלות נגיפיות בין ילדים בתחילת שנת הלימודים. מתן מונטלוקאסט לילדים בחודש ספטמבר מונע חלק ניכר מהעלייה החריגה הזו בשכיחות התקפי הגנחת [15].

השפעות הלוואי של מונטלוקאסט

השפעות הלוואי של התרופה נדירות, וכוללות בעיקר כאב ראש והשפעות לוואי במערכת העיכול. נמצא בנוסף, כי תרופה זו בטוחה כטיפול בילדים בני שישה חודשים ומעלה, אם כי היעילות של הטיפול בה בגילים אלו עדיין אינה מוכחת.

לאחר שיווקה של התרופה, החלו להופיע דיווחים במבוגרים בלבד על השפעת לוואי אפשרית של התפתחות תסמונת צ'ורג-שטראוס (Churg-Strauss Syndrome). הלוקים במחלה זו מגיבים לטיפול בסטרואידים כמו בגנחת, והמחלה נדירה ביותר (שלושה חולים למיליון בשנה), ועל כן קיים קושי רב לחקור האם באמת קיים קשר בינה לבין הטיפול במעכבי הקולטן לליקוטריאן. קיימים דיווחים ספורים על השפעות לוואי פסיכיאטריות במבוגרים כגון חרדה, דיכאון, סיטי לילה, הפרעות שינה, היפראקטיביות ועוד, אך עדיין לא הוכח קשר סיבתי בינו לבין התרופה, ונדרש מחקר נוסף בעניין זה. במחקר חדש שפורסם לאחרונה, נמצאה שכיחות גבוהה יחסית של הפרעות התנהגות - תופעות המיוחסות בעיקר לטיפול התרופתי המשולב ב-ICS וב-LTRA [16].

אגוניסטים ארוכי פעילות לקולטנים אדרנרגיים מסוג ביתא-2 (Long acting beta 2 agonists, LABA)

תרופות אדרנרגיות אגוניסטיות לקולטני ביתא-2 גורמות להפעלת הקולטן האדרנרגי על דרכי הנשימה, להרפיית תאי השריר החלק וכתוצאה מכך להרחבת דרכי האוויר. אגוניסטים קצרי פעולה, SABA, מהווים קו ראשון בטיפול בהתקף גנחת חד הן בילדים והן במבוגרים, אולם טיפול קבוע בהם כמעט שאינו משפר את מצב החולים. אגוניסטים לקולטני ביתא-2 שפועלים זמן ממושך, LABA, ניתנים

תסמיני גנחת בילדים [7]. עם זאת, ברור שקיימת קבוצת ילדים עם אירועי צפצופים נשנים שאינם מגיבים לטיפול מונע ב-ICS. במחקר גדול שנערך על ידי Martinez וחב' בשנת 1995 [8], נמצא כי ניתן לסווג את הילדים הלוקים באירועים נשנים של צפצופים בגיל הגן למספר תתי קבוצות: ילדים עם התקפי צפצופים עד גיל שלוש שנים, אך ללא התקפים בגיל שש שנים, שבהם רמת ה-IGE תקינה, תבחיני עור לאלרגיה תקינים, שיעור גבוה יותר של אימהות מעשנות ושיעור נמוך יותר של אימהות עם גנחת. לעומתם, ילדים עם התקפי צפצופים לפני גיל שלוש שנים אשר ממשיכים לסבול מהתקפי צפצופים גם בגיל שש שנים. בילדים אלה, תפקוד הריאות בגיל שנה תקין, רמת ה-IGE גבוהה, תבחיני העור מפורשים כחיוביים וקיים שיעור גבוה יותר של אנמנזה משפחתית של גנחת.

הילדים בקבוצה הראשונה לוקים בהתקפי צפצופים כתוצאה מבעיה מבנית של דרכי הנשימה (כגון קוטר קטן יותר של הסימפונות) וכשהם גדלים הם מחלימים. לעומת זאת, בקרב ילדים בקבוצה השנייה קיימת תגובת יתר של דרכי האוויר (גנחת). לכאורה, רק ילדים מהקבוצה השנייה מגיבים לטיפול מונע בסטרואידים, אולם בגיל הגן עדיין קשה להבדיל בין הקבוצות. ייתכן שגם ילדים הלוקים בהתקפי צפצופים, בעיקר בעקבות מחלה נגיפית, יכולים להגיב לטיפול מונע בסטרואידים. במחקר שבו נתנו פלוטיקוזון במינון גבוה לילדים שלקו בהתקפי צפצופים בעקבות מחלה נגיפית, הצליחו החוקרים למנוע כמחצית מהתקפי הגנחת שחייבו טיפול בסטרואידים מערכתיים, אך במחיר של פגיעה בגדילה. בכל הפרוטוקולים העדכניים, הטיפול ב-ICS מהווה קו ראשון בטיפול המונע בגנחת, הן בילדים בגיל בית ספר והן בילדים צעירים יותר. ה-ICS המאושרים בישראל לטיפול בילדים הם בודזונייד (Budesonide) ובשמו המסחרי בודיקורט, פלוטיקוזון (Fluticasone propionate) ובשמו המסחרי פליקסוטייד ובקלומטזון (Beclomethasone dipropionate) ובשמו המסחרי Qvar. פלוטיקוזון הוא סטרואיד רב עוצמה יותר מבודזונייד ומבקלומטזון, ועל כן הוא ניתן במינונים נמוכים יותר.

השפעות הלוואי של קורטיקוסטרואידים בשאיפה

השפעות הלוואי של הטיפול בקורטיקוסטרואידים בשאיפה יכולות להיות מקומיות (כאבי גרון, פטרת בפה וצרירות), והן ניתנות למניעה על ידי שטיפת הפה לאחר הטיפול או טיפול במשאף עם ספייסר או מערכתיות (גדילה, אוסטיאופניה וכו') [9]. במספר מטה-אנליזות שנבדקה בהן ההשפעה ארוכת הטווח של הטיפול ב-ICS על הגדילה, נמצאה ירידה בקצב הגדילה של 1-2 ס"מ אך ורק בשנה הראשונה, אשר חלפה כעבור שנה [10]. כמו כן נמצאה השפעה קטנה על צפיפות העצם ללא סיכון יתר לאוסטיאופניה.

נמצא דיכוי של בלוטת יותרת המוח (ההיפופיזה) - בלוטת יותרת הכליה (אדרנל) גם במתן מינונים נמוכים של ICS, אך לא ברורה המשמעות הקלינית של מימצא זה. דיכוי זה נמנע אם משתמשים בספייסר [11]. משבר אדרנלי הוא נדיר ודווח עליו לעיתים נדירות, בעיקר בעקבות טיפול בפלוטיקוזון במינונים גבוהים במיוחד. לכן נראה, כי טיפול ב-ICS במינונים מקובלים הוא בטוח.

מעכבי הקולטן לליקוטריאנים

ציסטיאניל-ליקוטריאנים נוצרים מתהליכי פירוק (מטבוליזם) של חומצה ארכידונית הקושרים קולטנים ממברניים CysLT1 ו-CysLT2, וגורמים להתכווצות דרכי הנשימה, ולהסנתת אאוזינופילים ולימפוציטים בדרכי הנשימה. התרופה מונטלוקאסט (Montelukast)

או תיאופילין ולאחר מכן להוסיף טיפול מערכתי בסטרואידים או באומליזומאב, נוגדנים כנגד IgE. אנו מטפלים בחולי גנחת באופן התואם את המומלץ בספרות, וניסיוננו משקף את המידע המובא במאמרנו זה.

סיבות לכישלון הטיפול המונע

לעיתים הטיפול המונע נכשל, וילדים חווים שוב ושוב התקפי גנחת קשים. ניתן למנות מספר סיבות לכך:

- 1. חוסר היענות** – זוהי הסיבה העיקרית לכישלון הטיפול. תוצאות מחקרים העלו, כי שיעור חוסר ההיענות לטיפול בגנחת בילדים גבוה מ-50%. ילדים והורים אינם מדווחים אמת לגבי לקיחה או אי לקיחת התרופה. הסיבות לחוסר ההיענות מגוונות [20]. הורים וילדים רבים אינם מעוניינים במתן טיפול "סתם" לילד "בריא". לאלו מתווסף לעיתים חשש מהשפעות לוואי. בין הגורמים הרבים שמשפיעים על ההיענות לטיפול נמנים גם מבנה ותפקוד משפחתי, האמונות של ההורים לגבי המחלה ומידת היעילות והנחיצות של התרופות, הנגישות לטיפול רפואי והקשר עם הרופא.
- 2. טכניקה לקויה בשימוש בתכשירי שאיפה שונים** – השימוש במשאפים מסוגים שונים אינו קל. מדובר בטכניקה שאותה יש ללמוד היטב על מנת לבצע את הפעולה באופן מוצלח. בילדים מתחת לגיל חמש שנים ההמלצה היא על שימוש בספייסר למתן כל התרופות בשאיפה ובילדים בגיל 5-10 שנים לצורך טיפול ב-ICS. אם הטיפול נכשל, יש לחזור ולוודא כי הילד משתמש באמצעי השאיפה באופן נכון.
- 3. טיפול שאינו מספק** – במצב זה יש לעלות שלב בטיפול (Step-up), כמפורט לעיל.
- 4. המשך החשיפה לגורמים המחמירים את הגנחת** – אלרגנים שונים, עישון, רטיבות בבית, אלרגיה למזון, רפלקס קיבה-הושט (Gastro-esophageal reflux disease, GERD) ואחרים.
- 5. אבחנה לא נכונה או לא מדויקת** – על המטפל לזכור כי ייתכן שהתסמינים אינם נובעים ממחלת הגנחת, אלא ממחלה אחרת. האבחנה המבדלת תלויה כמובן בגיל החולה וכוללת בין היתר GERD, דלקת גתות הפנים (סינוסיטיס), שיאופים (אספירציות) נשנים, טראכיאוברונוכומלציה, שאיפת גוף זר, לייפת כיסתית (ציסטיק פיברוזיס), Primary ciliary dyskinesia, שחפת, טבעת וסקולרית, Bronchopulmonary dysplasia ועוד.

מחבר מכותב: איתן כרם

הנהלת אגף הילדים, בית החולים הדסה קריית הדסה, ת.ד. 12000, ירושלים מיקוד 91120
 טלפון: 02-6777543
 פקס: 02-6434579
 דוא"ל: EitanK@hadassah.org.il

[25]. חסרונות התרופה הם עלותה הגבוהה והעובדה שהיא ניתנת בהזרקה לתת-עור אחת לשבועיים עד ארבעה שבועות. בישראל, הטיפול בתרופה מאושר מגיל 12 שנים לחולים עם גנחת בינונית שמחלתם אינה בשליטה חרף הטיפול בסטרואידים.

Lebrikizumab – תרופה חדשה ומבטיחה המיועדת לחולים עם גנחת בלתי נשלטת, המבוססת אף היא על נוגדן כנגד אחד מהמרכיבים של התהליך הדלקתי, אינטרליקין 13 – ציטוקין של תאי Th2 [26].
Tiotropium bromide – חומר אנטיכולינרגי בעל פעילות ארוכת טווח (הגירסה ארוכת הטווח לאיפרטרופיום ברומיד). הוספת טיטרופיום לטיפול ב-ICS משפרת את התוצאות הקליניות ואת תפקודי הריאה של המטופלים באופן דומה לסלמטרול (LABA) [27]. עם זאת, המחקרים כולם נערכו במבוגרים ואין נתונים על ילדים.

הנחיות טיפוליות

הטיפול בגנחת בילדים מבוסס על עקרון העלייה בדרגה וירידה בדרגה (Step up, step down לפי רמת השליטה) (טבלה 1) [28,21,20,3]. כאשר החולה מטופל ברמת טיפול מסוימת ומחלתו איננה בשליטה, יש לעלות רמה אחת בטיפול. מנגד, כאשר החולה נותר יציב למשך זמן קבוע מראש ברמת טיפול מסוימת, נעשה ניסיון לרדת רמה אחת של טיפול. כאשר מתעורר הצורך בטיפול מונע קבוע, הפרוטוקולים מתחילים בטיפול ב-ICS במינון נמוך. אפשרות נוספת היא התחלת הטיפול במונטלוקאסט [28].

שלב הבא מומלץ להוסיף תרופה נוספת (Add-on therapy) מבין הבאות: טיפול ב-LABA, טיפול במונטלוקאסט או לחלופין העלאה במינון ה-ICS. מתנהל דיון נרחב בספרות מהי התרופה שכדאי להוסיף ל-ICS בשלב זה. במחקר בנושא נערכה השוואה בין הוספת טיפול ב-LABA, מונטלוקאסט או הכפלת מינון ה-ICS בילדים מגיל 6-17 שנים שלא הושג בהם שליטה בטיפול ב-ICS במינון נמוך [29]. נמצא במחקר, כי הוספת LABA הייתה ההשפעה הטובה ביותר על כ-45% מהילדים, בעוד שבכ-30% מהילדים הושגה התגובה הטובה ביותר בעקבות טיפול במונטלוקאסט או בעקבות הכפלת מינון ה-ICS. לכאורה ניתן להסיק מכך ש-LABA היא התוספת היעילה ביותר. אולם נראה שבילדים שונים, התגובה הטובה ביותר מושגת בעקבות טיפול בתרופות שונות. למרות ניסיון לסווג את הילדים על פי קריטריונים שונים (כדוגמת מוצא ומדדים פיסיולוגיים שונים, תפקודי ראות ומבחני תגר), לא ניתן בשלב זה לנבא מאיזה טיפול יפיק הילד את המרב. לנוכח עובדה זו, חשוב לשמור על ראש פתוח, ואם לא מושגת תוצאה מספקת, יש להמשיך לנסות טיפולים שונים. בכל אחד מהטיפולים לא נמנעה לחלוטין הופעת התקפים.

אם הטיפולים הללו אינם מצליחים להביא לשליטה בתסמיני הגנחת, יש להפנות את הילד למומחה מחלות ריאה בילדים. באפשרותו, לאחר ביסוס האבחנה של גנחת ווידוא היענות גבוהה לטיפול, להעלות את מינון הסטרואידים, להוסיף LABA, מונטלוקאסט

ביבליוגרפיה

1. Masoli M, Fabian D, Holt S & Beasley R, and Global Initiative for Asthma (GINA) Program (2004), The global burden of asthma: executive summary of	the GINA Dissemination Committee report. Allergy, 2004;59(5):469-478.	3. National Asthma Education and Prevention Program, Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, in Expert Panel Report 3 (EPR-3) - Summary	Report 2007, J Allergy Clin Immunol, 2007 Nov;120(5 Suppl):S94-138
	2. Varsano S, Bronchial asthma in Israel. Isr Med Assoc J, 2002;4(8):661-663.		4. Suissa S, Ernst P, Benayoun S & al, Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from

- asthma. *N Engl J Med*, 2000;343:332-336.
5. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med*, 2000;343(15):1054-1063.
 6. Adams NP, Bestall JB, Malouf R & al, Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(1): p. CD002738.
 7. Castro-Rodriguez JA & Rodrigo GJ, Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*, 2009;123(3):e519-525.
 8. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM & al, Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*, 1995;332(3):133-138.
 9. Kelly HW, Strunk RC, Donithan M & al, Growth and bone density in children with mild-moderate asthma: a cross-sectional study in children entering the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Pediatr*, 2003;142(3):286-291.
 10. Rachelefsky G, Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. *Pediatrics*, 2009;123(1):353-366.
 11. Goldberg S, Einot T, Algur N & al, Adrenal suppression in asthmatic children receiving low-dose inhaled budesonide: comparison between dry powder inhaler and pressurized metered-dose inhaler attached to a spacer. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002;89(6):566-571.
 12. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L & al, Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics*, 2005;116(2):360-369.
 13. Bisgaard H, Zielen S, Garcia Garcia ML & al, Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005;171(4):315-322.
 14. Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T & al, Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120(5):1043-1050.
 15. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J & al, Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics*, 2007;120(3):e702-712.
 16. Saricoban HE, Ozen A, Harmanci K & al, Common behavioral problems among children with asthma: is there a role of asthma treatment? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011;106(3):200-204.
 17. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER & al, The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*, 2006;129(1):15-26
 18. Gappa M, Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: a double-blind, randomized trial (VIAPAED). *Pediatr Pulmonol*, 2009; 44(11): p. 1132-42.
 19. British Guideline on the Management of Asthma. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network, May 2008 (revise June 2009). <http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines/asthma-guidelines.aspx>
 20. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2010 - GINA Global Initiative for Asthma <http://www.ginasthma.org>.
 21. Seddon P, Bara A & Ducharme FM, Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;(1): p. CD002885.
 22. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R & al, Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;(2): p. CD003558.
 23. Schwarzer G, Bassler D, Mitra A & al, Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004;(1): p. CD001384.
 24. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T & Bousquet J, Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy*, 2005;35(4):408-416.
 25. Rodrigo GJ, Neffen H & Castro-Rodriguez JA, Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*, 2011;139(1):28-35.
 26. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA & al, Lebrikizumab treatment in adults 6 with asthma. *N Engl J Med*, 2011 Epub ahead of print.
 27. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N & al, Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*, 2010;363(18):1715-1726.
 28. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH & al, Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*, 2008;63(1):5-34.
 29. Lemanske RF, Jr, Mauger DT, Sorkness CA & al, Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med*, 2010;362(11):975-985.
 30. Drotar D & Bonner MS, Influences on adherence to pediatric asthma treatment: a review of correlates and predictors. *J Dev Behav Pediatr*, 2009;30:574-582.