

La terapia medica della OSAS

Francesco Macrì, Valerio Massaccesi, Chiara Pistoletti, Ilaria Peparini, Matteo Moretti

U.O.C. Cardiologia –Malattie Respiratorie. Dipartimento di Pediatria e NPI. Policlinico Universitario Umberto 1°-ROMA

INQUADRAMENTO DEL PROBLEMA

La definizione di OSAS che tutti riportano è: "disordine respiratorio durante il sonno caratterizzato da prolungate possibili ostruzioni e/o da intermittente completa ostruzione che scompone la normale ventilazione durante il sonno e la normale architettura del sonno"ⁱ.

La prevalenza non è precisamente individuabile perché la definizione di essa dipende dai criteri adottati per la diagnosi ecco perché il valore cambia a seconda degli studi^{ii,iii}, anche se concettualmente possiamo considerarla intorno a 1-3%. Numerosi lavori hanno valutato i fattori di rischio per OSAS, come il sesso di appartenenza^{iv}, le caratteristiche etniche^v, anomalie della piramide nasale^{vi}, ma soprattutto l'attenzione si è concentrata su due aspetti che sono legati in modo molto stretto al determinismo dell'OSAS del bambino: l'ipertrofia Adenotonsillare (IAT)^{vii} e l'eccesso ponderale (EO)^{viii}.

Le OSAS del bambino in realtà suscitano molta attenzione perché non limitano le conseguenze al solo problema respiratorio, ma comportano una serie di problematiche aggiuntive che riguardano gli aspetti neuropsicologici cognitivi, gli aspetti cardiocircolatori, l'accrescimento.

LE COMPLICANZE RESPIRATORIE DELL'OSAS

Sviluppo neuropsicologico e cognitivo

Il disturbo del sonno che si verifica in caso di OSAS, può dar conto di una serie di sintomi neurologici, cognitivi e comportamentali. Mulvaney et al.^{ix} hanno ad esempio dimostrato una correlazione tra alterazioni della polisonnografia e disturbi del comportamento del bambino, in linea con altri lavori dedicati all'argomento. Pochi studi hanno negato correlazioni tra OSAS e sintomi neurologici^x, ma si ritiene che la spiegazione sia nel tipo di casistica considerata composta da OSAS di entità lieve-media.

In definitiva nei bambini affetti da OSAS sono stati descritti:

- Deficit cognitivi
- Deficit intellettivi
- Basse performance scolastiche
- Deficit di apprendimento
- Deficit di memoria
- Scarsa acquisizione di informazioni
- Alterate funzioni visuo-spaziali
- Insufficiente sviluppo del linguaggio
- Basso livello di attenzione
- ADHD
- Atteggiamenti depressivi
- Generici problemi di comportamento
- Aggressività e comportamenti oppositivi
- Ansia
- Sonnolenza diurna

Alterazioni cardiocircolatorie

I risultati degli studi dedicati alla verifica di eventuali complicanze cardiovascolari nei bambini affetti da OSAS sono discordanti.

James et al.^{xi}, in un ampio campione di bambini affetti da OSAS, hanno riscontrato segni di scompenso cardiaco soltanto in un bambino con malformazione cardiaca congenita; altri autori, usando tecniche di indagine cardiologica più complesse, hanno riscontrato alterazioni cardiache latenti in bambini affetti da OSAS, come disfunzione ventricolare sinistra^{xii}, disfunzione ventricolare destra^{xiii}, disfunzione biventricolare^{xiv}. Inoltre alcuni studi hanno evidenziato una correlazione tra gravità dell'OSAS e la presenza di elevati valori pressori^{xv}, giustificabili in parte sulla base di modifiche della produzione notturna di ormone antidiuretico^{xvi}. Khandra et al.^{xvii}, hanno ugualmente rilevato, oltre all'aumento dei valori della pressione arteriosa, anche una riduzione della ossigenazione cerebrale. Infine sono state anche segnalate alterazioni del tono neurovegetativo con conseguenti disturbi del ritmo^{xviii}.

Accrescimento

Mentre l'accrescimento ponderale eccessivo viene considerato fattore di rischio per l'OSAS e l'obesità viene inserita tra i fattori patogenetici⁸, l'OSAS in alcuni studi è stata indicata come causa di ridotto accrescimento staturale: Selimoglu et al. hanno evidenziato, nei bambini affetti da OSAS severa, ridotti livelli di IGF₁^{xix} ed altri autori hanno descritto un miglioramento delle performances staturali in bambini con OSAS dopo l'intervento di Adenotonsillectomia^{xx}.

Infiammazione

Dopo la pubblicazione delle LG dell'Accademia Americana di Pediatria (2002), numerosi lavori hanno valutato il problema della infiammazione locale e sistemica correlata all'OSAS, nell'ipotesi che l'ipossiemia intermittente possa innescare meccanismi di tipo ossidativo-infiammatorio o esacerbare processi infiammatori legati all'obesità.

RAGIONI ALLA TERAPIA MEDICA DELL'OSAS

Fattori etiopatogenici nell'OSAS

E' articolato il quadro etiopatogenetico implicato nel determinismo dell'OSAS, ma fondamentalmente possiamo individuare 3 fenotipi^{xxi}:

- Meccanico (ipertrofia adenotonsillare)
- Anatomico (disarmonia, malocclusione)
- Metabolico (obesità).

L'approccio terapeutico è ovviamente diversificato e rivolto a risolvere comunque il problema prioritario, quello respiratorio, ma con opzioni diverse a seconda della specifica situazione in cui il paziente viene inquadrato.

La polisonnografia (PLS) può essere ambulatoriale (domiciliare) o di laboratorio. Quest'ultima, in grado di fornire contemporaneamente diverse misurazioni funzionali (respiratorie, cardiovascolari, neuromuscolari, elettroencefalopatici), è considerata il gold-standard alla diagnosi^{xxii} e offre una quantificazione in gradi del disturbo respiratorio.

Discrepanza tra entità del disturbo respiratorio e conseguenza dell'OSAS

Esistono diverse segnalazioni che tendono ad evidenziare come alcuni quadri clinici indicati come conseguenze del disturbo respiratorio dovuto all'OSAS, soprattutto nell'ambito dei disturbi psico-comportamentali, non siano direttamente collegati all'entità dell'ipossia. Alcuni difetti metodologici come una non esauriente valutazione della gravità dell'OSAS^{xxiii} o una incompleta considerazione di fattori di comorbilità^{xxiv;xxv} possono in parte dar conto di tali risultati, ma sicuramente da tali lavori emerge la possibilità di attribuire ad aspetti non strettamente respiratori, come ad esempio il livello di flogosi sistemica, almeno una parte dei sintomi che accompagnano l'OSAS in età pediatrica^{xxvi}.

Aspetti legati alla terapia chirurgica dell'OSAS

La terapia chirurgica dell'OSAS è rappresentata dalla Adenotonsillectomia e viene presa in considerazione come terapia di prima scelta nei quadri di OSAS su base meccanica (ipertrofia adenotonsillare), essendo ancora insufficienti i dati a favore della tonsillectomia parziale^{xxvii}.

La Adenotonsillectomia riconosce quindi la propria indicazione in pazienti con quadri specifici di OSAS ma presenta anche una serie di controindicazioni come età inferiore a 3 anni, presenza di infezioni localizzate, presenza di palatoschisi. Inoltre una certa, anche se piccola, percentuale di pazienti sottoposti ad Adenotonsillectomia può ottenere un successo terapeutico ridotto o nullo, soprattutto in caso di patologie sottostanti come malformazioni

cranio-facciali, Sindrome di Down, disturbi neuromuscolari. Sicuramente, però, alcuni fattori ben codificati possono comportare l'insuccesso della terapia chirurgica dell'OSAS. Tra essi da citare l'obesità^{xxviii}, livello di gravità dell'OSAS^{xxix}, età inferiore a 3 anni o superiore a 7 anni^{xxx;xxxii}. Altri lavori hanno attribuito l'insuccesso alla presenza di anomalie cranio-facciali non valutate in modo adeguato^{xxxiii} o di aspetti genetico-familiari^{xxxiii} o di asma concomitante^{xxxiv}.

In base alle considerazioni fatte, il range della opportunità alla terapia medica dell'OSAS può essere abbastanza ampio in quanto, in generale, possiamo considerare che la terapia medica dell'OSAS abbia le seguenti indicazioni:

- Ipertrofia adenotonsillare di grado lieve-moderato in assenza di una stretta indicazione chirurgica di AT
- Ipertrofia adenotonsillare con controindicazioni alla AT
- Sequele di OSAS post-chirurgiche
- Tutte le situazioni in cui la terapia medica può avere lo scopo di ridurre lo stato di flogosi sia locale che sistemica.

QUALE TERAPIA MEDICA DELL'OSAS

La terapia medica dell'OSAS ha quindi 2 indicazioni: la ipertrofia adenotonsillare e il controllo della flogosi. Tratteremo farmaci ad effetto antinfiammatorio (corticosteroidi, antileucotrieni), farmaci ad effetto antinfettivo (antibiotici), terapie Complementari/Non Convenzionali.

Il primo lavoro che merita di essere citato è un lavoro del 1997 di un gruppo Canadese, Al-Ghamdi e coll che in aperto, e su un campione limitato di 9 bambini candidati all'intervento di adenotonsillectomia, studiano l'effetto di un breve ciclo (5 giorni) di prednisone per via orale nel ridurre una serie di parametri legati alla ipertrofia adenotonsillare ottenendo un effetto positivo tale da eliminare la indicazione chirurgica soltanto in un bambino su 9, concludendo che “..the results suggest that a short course of prednisone is ineffective in treating pediatric OSAS cused by Adenotonsillar Hypertrophy..”^{xxxv}.

Da allora altri studi sono stati dedicati all'argomento e fundamentalmente hanno valutato il ruolo della terapia medica con corticosteroidi topici nelle forme di OSAS da ipertrofia adenotonsillare di entità lieve o media. Brouillette e coll nel 2001 pubblicano su Journal of Pediatrics uno studio in doppio cieco vs placebo, 13 bambini trattati con Fluticasone propionato per via nasale e 12 bambini trattati con placebo. Dopo 6 settimane il gruppo trattato mostra un significativo miglioramento dei parametri polisonnografici senza tuttavia una corrispondente riduzione delle dimensioni delle tonsille e delle adenoidi^{xxxvi}.

Sempre con Corticosteroidi Topici lo studio di Berlucchi e al (Brescia-Italia) mometasone furoato per via nasale (50 mg die per narice) in doppio cieco vs placebo, 2 gruppi di 30 bambini trattati con farmaco e placebo rispettivamente per 40 giorni. Criterio di inclusione ipertrofia adenoidi 3° stadio (75% di spazio rinofaringe occupato). La seconda fase dello studio ha previsto che 21 pazienti del gruppo trattato che aveva mostrato un miglioramento significativo dei sintomi veniva ulteriormente suddiviso in 2 sottogruppi che praticano ancora per 3 mesi la seguente terapia: il gruppo A (11 pazienti), continua la terapia a giorni alterni per 2 settimane al mese, il gruppo B (10 pazienti) continua la terapia tutti i giorni per 2 settimane al mese. I risultati sono stati che si è avuto un miglioramento significativo dopo la prima parte dello studio in 21 pazienti su 30. Dopo la seconda parte dello studio i pazienti del gruppo B hanno avuto un follow-up migliore rispetto ai pazienti del gruppo A, la conclusione è che “..Mometasone furoate aqueous nasal spray may be considered useful in decreasing adenoid pad size and the severity of symptoms related to adenoidal hypertrophy..”^{xxxvii}. Anche un'altra molecola, la Budesonide, al dosaggio di 50 mcg per narice 2 volte al di, ha mostrato nello studio di Alexopoulos e coll^{xxxviii}, dopo 4 settimane di trattamento, di modificare significativamente parametri clinici e polisonnografici in un gruppo di 27 bambini russatori abituali.

E' comunque importante che l'impiego di tale forma di terapia tenga anche conto di eventuali effetti sistemici, come previsto ad esempio per i csi utilizzati nella terapia dell'asma bronchiale. A tale proposito i dati a disposizione sono in parte discordanti: Derendorf e Meltzer in un editoriale su Allergy, nel 2008, valutando i dati a disposizione sulle tre molecole più recenti di corticosteroidi nasali (Budesonide, Fluticasone propionato, Mometasone furoato), concludono che non ci sono significative differenze di efficacia e che i dati a disposizione negano, per terapie mediamente protratte alle dosi raccomandate, la presenza di effetti sistemici^{xxxix}.

Wilson e coll, d'altrocanto, valutando gli effetti di tre molecole (Fluticasone propionato, Triamcinolone Acetonide e Beclometasone dipropionato), utilizzate alle dosi massime raccomandate, ma soltanto per quattro giorni di terapia, segnalano: “..suppression of overnight cortisol with intranasal FP (43%), TAA (23%), BDP (21%)..”^{xl}.

Un aspetto importante da considerare nei pazienti affetti da OSAS, in particolare nei bambini, è rappresentato dalla concomitanza di una situazione infiammatoria non solo locale ma anche sistemica, come documentato dall'incremento dei livelli ematici di PCR che è un marker dell'infiammazione sistemica^{xli}.

Alcune segnalazioni indicano che la sintomatologia di tipo neurocomportamentale collegata all'OSAS nel bambino non è sempre connessa ai livelli di intensità del disturbo respiratorio suggerendo un ruolo da parte dei meccanismi di infiammazione sistemica nel loro determinismo. Tali considerazioni portano a suggerire un possibile ruolo per una terapia antinfiammatoria nel caso di bambini non candidati all'intervento di adenotonsillectomia^{xlii;xliii}.

Dedicando l'attenzione alla flogosi sistemica concettualmente si può considerare l'uso dei corticosteroidi per via sistemica, ma, al di là degli inconvenienti legati agli effetti collaterali, gli scarsi lavori sull'argomento non confermano la utilità di tale approccio terapeutico³⁷.

Un altro gruppo di farmaci ad effetto antinfiammatorio, non corticosteroidi, che può avere interesse in tale ambito, è rappresentato dagli antileucotrieni o, meglio, dagli antagonisti recettoriali dei leucotrieni e, tra essi, la molecola più conosciuta è il Montelukast (MLK), molto impiegato nella terapia della rinite allergica e dell'asma bronchiale.

La ipotesi patogenetica a sostenere l'impiego del MLK nella terapia dell'ipertrofia Adenotonsillare è giustificata dal riscontro nei tessuti linfatici (tonsille e adenoidi) dei soggetti con OSAS di una superespressione di recettori per leucotrieni (LR)^{xliv}.

E' plausibile che il processo infiammatorio dovuto alla continua stimolazione meccanica dei tessuti del rinofaringe provocata dalle vibrazioni del russamento comporti una up-regulation e quindi un aumento di concentrazione dei LR con conseguente incremento di volume delle stesse strutture. La terapia con MLK interferirebbe su tale processo di incremento di volume legato alla superespressione dei LR.

Goldbart e coll.^{xlv} in uno studio in aperto, confrontando un gruppo di 24 bambini affetti da OSAS e trattati con MLK per 16 settimane con un gruppo di 16 bambini con le stesse caratteristiche cliniche non trattati, dimostrano un significativo miglioramento sia in termini di riduzione volumetrica delle tonsille e delle adenoidi che in termini di miglioramento degli indici polisonnografici. Gli stessi autori, più recentemente, in due gruppi di 23 bambini ognuno, in doppio cieco verso placebo, confermano che 12 settimane di terapia con Montelukast in soggetti con OSAS moderata, riducono significativamente l'entità del disturbo respiratorio e il volume delle adenoidi^{xlvi}. Una Cochrane del 2011 a firma di Kuhle e Urschitz sull'uso di farmaci antinfiammatori (CSI e MLK) nella terapia del OSAS basata su soli tre CRT (2 sui CSI e 1 su MLK) conclude che sono necessari altri lavori per valutare il ruolo terapeutico di tali farmaci nella terapia dell' OSAS^{xlvii}, ma in un recentissimo editoriale su Expert Opin Investig Drugs, Kheirandish-Gozal et al concludono che "...expanded use of existing systemic or topical anti-inflammatory agents or development of novel compounds targeting selected immune cell populations underlying pathophysiological determinants of OSA is needed."^{xlviii}.

Alcuni autori si sono dedicati alla valutazione del ruolo terapeutico degli antibiotici nella terapia dell' OSAS, basata sul razionale che una certa componente dell'ipertrofia adenotonsillare può essere attribuita a processi infettivi dei tessuti sostenuti dagli agenti batterici più spesso implicati nelle infezioni delle alte vie respiratorie, in particolare delle tonsille, come lo Streptococco beta emolitico A, lo Streptococco Pneumoniae, l'Haemophilus Influentiae^(xlix-l).

Don et al⁴⁹ mettono in evidenza un effetto modesto da parte dell'Azitromicina, tanto da non rappresentare un'alternativa valida all'approccio di tipo chirurgico, ma, sempre con l'Azitromicina Jazi et al in due gruppi randomizzati di 20 e 19 pazienti con OSAS, trattati rispettivamente con Azitromicina o Fluticasone propionato nasale per 6 settimane, riscontrano un effetto maggiore nel ridurre i sintomi di OSAS nel gruppo trattato con Azitromicina^l.

Un discorso a parte meritano le Medicine cosiddette Non Convenzionali o Complementari. Le segnalazioni riguardanti la loro efficacia nei pazienti affetti da OSAS sono scarse, ma senza dubbio il loro impiego è molto diffuso, come riferiscono Sood et al della Mayo Clinic: il 58% dei pazienti affetti da OSAS riferisce di aver utilizzato Medicine Complementari^{lii}. Le tre più diffuse Medicine Complementari sono la agopuntura, l'omeopatia, la fitoterapia e i dati che riguardano il loro uso e la loro efficacia sono, in generale, aneddotici. Un lavoro del 2007 ha valutato l'efficacia dell'agopuntura ma in pazienti adulti (si tenga presente la difficoltà all'infissione di aghi in bambini) dimostrando un effetto significativo, "...acupuncture is more effective than sham acupuncture in ameliorating the respiratory events of patient presenting with moderate OSAS."^{liii}. Lavori significativi con la fitoterapia non sono a disposizione, anche se concettualmente tale approccio avrebbe una giustificazione, considerando gli estratti di piante dotate di effetto antinfiammatorio grazie all'azione di inibizione della Lipossigenasi e quindi sulla sintesi dei leucotrieni, come la Boswellia e il Ribes Nero. I lavori che hanno studiato l'effetto dell'omeopatia sono essenzialmente dedicati alla possibilità di evitare la adenotonsillectomia in bambini con faringotonsilliti recidivanti, con risultati comunque discrepanti^{liv;lv}. Da citare infine una revisione delle possibilità di un intervento di tipo non prescrittivo relativo a prodotti lubrificanti per uso locale o orale, molto pubblicizzati anche sul web, che conclude non esserci dati validi a conferma di degli effetti miracolosi vantati dalle aziende produttrici^{lvi}.

Bibliografia

ⁱ American Academy of Pediatrics.

Obstructive sleep apnea syndrome: clinical practice guideline for the diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome.

Pediatrics. 2012 Sep;130(3):576-84

ⁱⁱ O'Brien LM, Holbrook CR, Mervis CB, et al.

Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7-year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder.

Pediatrics. 2003;111(3):554–563

ⁱⁱⁱ Castronovo V, Zucconi M, Nosetti L, et al.

Prevalence of habitual snoring and sleep disordered breathing in preschool-aged children in an Italian community.

J Pediatr. 2003;142(4):377–382

^{iv} Li AM, So HK, Au CT, et al.

Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study.

Thorax. 2010;65(11):991–997

^v Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, et al.

Prevalence and risk factors for sleep disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity.

J Pediatr. 2003;142(4):383–389

^{vi} Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al.

Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors.

Sleep. 2009;32(6):731–736

^{vii} Xu Z, Jiaqing A, Yuchuan L, Shen K.

A case-control study of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in obese and nonobese Chinese children.

Chest. 2008;133(3):684–689

^{viii} Wing YK, Hui SH, Pak WM, et al.

A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children.

Arch Dis Child. 2003;88(12):1043–1047

^{ix} Mulvaney SA, Goodwin JL, Morgan WJ, et al

Behavior problems associated with sleep disordered breathing in school-aged children—the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study.

J Pediatr Psychol. 2006;31(3):322–330

^x Calhoun SL, Mayes SD, Vgontzas AN, et al

No relationship between neurocognitive functioning and mild sleep disordered breathing in a community sample of children.

J Clin Sleep Med. 2009;5(3):228–234

^{xi} James AL, Runciman M, Burton MJ, et al

Investigation of cardiac function in children with suspected obstructive sleep apnea.

J Otolaryngol. 2003;32(3):151–154

^{xii} Amin RS, Kimball TR, Bean JA, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea.

Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(10):1395–1399

^{xiii} Duman D, Naiboglu B, Esen HS, et al

Impaired right ventricular function in adenotonsillar hypertrophy.

Int J Cardiovasc Imaging. 2008;24(3): 261–267

^{xiv} Weber SA, Montovani JC, Matsubara B, et al

Echocardiographic abnormalities in children with obstructive breathing disorders during sleep.
J Pediatr (Rio J). 2007;83(6):518–522

^{xv} Kwok KL, Ng DK, Cheung YF.
BP and arterial distensibility in children with primary snoring.
Chest. 2003;123(5):1561–1566

^{xvi} Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzil F, et al.
Overnight change in brain natriuretic peptide levels in children with sleep-disordered breathing.
Chest. 2006;130(5):1377–1384

^{xvii} Khadra MA, McConnell K, VanDyke R, et al.
Determinants of regional cerebral oxygenation in children with sleep-disordered breathing.
Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(8):870–875

^{xviii} Deng ZD, Poon CS, Arzeno NM, et al
Heart rate variability in pediatric obstructive sleep apnea.
Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006;1:3565–3568

^{xix} Selimoglu E, Selimoglu MA, Orbak Z.
Does adenotonsillectomy improve growth in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy?
J Int Med Res. 2003;31(2):84–87

^{xx} Bonuck KA, Freeman K, Henderson J.
Growth and growth biomarker changes after adenotonsillectomy: systematic review and meta-analysis.
Arch Dis Child. 2009;94(2):83–91

^{xxi} Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD et al.
Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome
Pediatrics 2012; 130: e 714-e755

^{xxii} Goodwin JL, Enright PL, Kaemingk KL, et al.
Feasibility of using unattended polysomnography in children for research—report of the Tucson Children’s
Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA).
Sleep. 2001;24(8):937–944

^{xxiii} Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, et al.
Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy.
Pediatrics. 2006;117 (4).

^{xxiv} Spruyt K, Gozal D.
A mediation model linking body weight, cognition, and sleep-disordered breathing.
Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(2):199–205

^{xxv} Spilsbury JC, Storfer-Isser A, Kirchner HL, et al.
Neighborhood disadvantage as a risk factor for pediatric obstructive sleep apnea.
J Pediatr. 2006;149(3):342–347

^{xxvi} Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Damani E, et al.
Absence of blood pressure, metabolic, and inflammatory marker changes after adenotonsillectomy for sleep
apnea in Greek children.
Pediatr Pulmonol. 2008;43(6):550–560

^{xxvii} Mangiardi J, Graw-Panzer KD, Weedon J, et al
Polysomnography outcomes for partial intracapsular versus total tonsillectomy.
Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010;74(12):1361–1366

-
- ^{xxviii} Ye J, Liu H, Zhang GH, et al.
Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome in children.
Ann Otol Rhinol Laryngol. 2010;119(8):506–513
- ^{xxix} O'Brien LM, Sitha S, Baur LA, et al
Obesity increases the risk for persisting obstructive sleep apnea after treatment in children.
Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006;70(9):1555–1560
- ^{xxx} Mitchell RB, Kelly J.
Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children under 3 years.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132(5):681–684
- ^{xxxi} Mitchell RB.
Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography.
Laryngoscope. 2007;117(10):1844–1854
- ^{xxxii} Guilleminault C, Huang YS, Glamann C, et al
Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;136(2):169–175
- ^{xxxiii} Tauman R, Gulliver TE, Krishna J, et al.
Persistence of obstructive sleep apnea syndrome in children after adenotonsillectomy.
J Pediatr. 2006;149(6):803–808
- ^{xxxiv} Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L,
Spruyt K, et al.
Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study.
Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(5):676–683
- ^{xxxv} Al-Ghamdi SA, Manoukian JJ, Morielli A, et al
Do systemic corticosteroids effectively treat obstructive sleep apnea secondary to adenotonsillar hypertrophy? *Laryngoscope.* 1997;107(10):1382–1387
- ^{xxxvi} Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, et al.
Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea.
J Pediatr. 2001;138(6):838–844
- ^{xxxvii} Berlucchi M, Salsi D, Valetti L, et al
The role of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the pediatric age group: preliminary results of a prospective, randomized study.
Pediatrics 2007;119(6).
- ^{xxxviii} Alexopoulos EI, Kaditis AG, Kalampouka E, et al.
Nasal corticosteroids for children with snoring.
Pediatr Pulmonol. 2004;38(2):161–167
- ^{xxxix} Derendorf H, Meltzer EO.
Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications.
Allergy 2008 Oct;63(10):1292–300
- ^{xl} Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ.
Effects of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measures of hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity.
J Allergy Clin Immunol. 1998 Apr;101(4 Pt 1):470–4

-
- ^{xli} Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O et al
C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children
Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176(2):188-193
- ^{xlii} Praud JP, Dorion D.
Obstructive sleep disordered breathing in children: beyond adenotonsillectomy
Pediatr Pulmonol 2008; 837-843
- ^{xliii} Marcus CL.
Nasal steroids as treatment for obstructive sleep apnea: don't throw away the scalpel yet.
J Pediatr 2001;138:795–797.
- ^{xliv} Goldbart AD, Goldman GL, Li RC, et al
Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea and recurrent infection.
Chest 2004;126(1):13–18
- ^{xlv} Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, et al
Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children.
Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(3):364–370
- ^{xlvi} Goldbart AD, Greenberg-Dotan S, Tal A
Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study.
- ^{xlvii} Kuhle S, Urschitz MS
Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnea in children.
Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19;(1):CD007074.
- ^{xlviii} Kheirandish-Gozal L, Kim J, Goldbart AD, et al
Novel pharmacological approaches for treatment of obstructive sleep apnea in children.
Expert Opin Investig Drugs. 2013 Jan;22(1):71-85
- ^{xlix} Don DM, Goldstein NA, Crockett DM, et al
Antimicrobial therapy for children with adenotonsillar hypertrophy and obstructive sleep apnea: a prospective randomized trial comparing azithromycin vs placebo. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133(4):562–8.
- ^l Sclafani AP, Ginsburg J, Shah MK, et al
Treatment of symptomatic chronic adenotonsillar hypertrophy with amoxicillin/clavulanate potassium: short- and long-term results.
Pediatrics. 1998 Apr;101(4 Pt 1):675-81.
- ^{li} Jazi SM, Barati B, Kheradmand A.
Treatment of adenotonsillar hypertrophy: A prospective randomized trial comparing azithromycin vs. fluticasone.
J Res Med Sci. 2011 Dec;16(12):1590-7.
- ^{lii} Sood A, Narayanan S, Wahner-Roedler DL et al
Use of complementary and alternative medicine treatments by patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome.
J Clin Sleep Med. 2007 Oct 15;3(6):575-9.
- ^{liii} Freire AO, Sugai GC, Chrispin FS et al
Treatment of moderate obstructive sleep apnea syndrome with acupuncture: a randomised, placebo-controlled pilot trial.
Sleep Med. 2007 Jan;8(1):43-50. Epub 2006 Oct 4.

^{liv} de Lange de Klerk ES, Blommers J, Kuik DJ et al

Effect of homoeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections.

BMJ. 1994 Nov 19;309(6965):1329-32.

55

Steinsbekk A, Bentzen N, Fønnebo V et al

Self-treatment with one of three self-selected, ultramolecular homeopathic medicines for the

A prevention of upper respiratory tract infections in children

A double blind

randomized placebo controlled trial.

Br J Clin Pharmacol. 2005 ;59(4):447-55

^{lvi} Meoli AL, Rosen CL, Kristo D et al

Clinical Practice Review Committee, American Academy of Sleep Medicine.

Nonprescription treatments of snoring or obstructive sleep apnea: an evaluation of products with limited scientific evidence.

- Sleep. 2003 Aug 1;26(5):606-5742385
19-24.