

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Primena glukokortikoida u prevenciji komplikacija krupa kod dece
Use of Corticosteroids in Prevention of Complications in Children with Sy Croup

Jasmina Jocić Stojanović², Zorica Živković^{1,3}, Sanja Stanković², Vesna Veković¹

1 Bolnica za dečje plućne bolesti i TB, KBC „Dr Dragiša Mišović“, Beograd, Srbija
2 Pedijatrijska ordinacija „Dečji svet“, Generala Vladimira Kondića 1/6, Beograd, Srbija
3 Farmaceutski fakultet Novi sad, Privredna akademija u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Sažetak Krup je najčešći uzrok opstrukcije gornjih disajnih puteva kod dece. Najčešći uzrok su virusne infekcije, pre svih virus Parainflueze. Simptomi krupa nastaju iznenada, najčešće noću i uključuju lavežni kašalj, inspiratorni stridor, promuklost i respiratorni distres. Kausalna terapija ne postoji i na prvom mestu treba umiriti dete i roditelje. Za decu sa krupom lekovi izbora su glukokortikoidi na svim nivoima težine bolesti, a oni se mogu primeniti oralnim, inhalatornim, parenteralnim ili rektalnim putem primene. Pravovremena primena kortikosteroida kod sve dece sa krupom i nebulizovanog epinefrina kod dece sa respiratornim distresom značajno smanjuje učestalost intubacije, hospitalizaciju i ponavljane posete lekaru.

Ključne reči: krup, kortikosteroidi, prevencija, deca

Summary Croup is one of the most common causes of upper airway obstruction in young children. It is caused by viral infections, most often by Parainfluenza. Croup symptoms have a rapid onset, usually by night and include barking cough, inspiratory stridor, hoarseness and respiratory distress. There is no causal therapy. Primarily is to calm down child and parents. Glucocorticoids are drugs of choice for treatment of children with croup of all levels of severity. They may be administered orally, inhalatory, parenterally or rectally. Timely treatment with corticosteroids all of children with croup and those with severe respiratory distress with nebulized epinephrine can significantly decrease intubations, hospital admissions and recurrent visits to the doctor.

Key words: croup, corticosteroids, prevention, children

Uvod

Kortikosteroidi (steroidi) su hormoni nadbubrežne žlezde, koji moduliraju brojne fiziološke funkcije, uključujući imunološku homeostazu, supresiju inflamacije, regulaciju apetita, mobilizaciju energije, homeostazu krvnog pritiska (1). Sintetski glukokortikosteroidi su potentni lekovi i koriste se u terapijske svrhe još od 1950. godine. Uprkos primeni dužoj od pola veka, upotreba ovih lekova u pedijatrijskoj praksi i dalje je kontaverzna (2). Pre svega, jer uprkos njihovoj efikasnosti postoje brojni sporedni efekti povezani njihovom primenom. Antiinflamatorni efekti kortikosteroida ne mogu se odvojiti od njihovih metaboličkih efekata, a deca su po pravilu osetljivija na njihove sporedne efekte. Pre svega, to se odnosi na negativan efekat kortikosteroida na rast, adrenalnu i imunosupresiju (3). Zbog toga su se brojne studije bavile mogućim neželjenim efektima primene kortikosteroida u pedijatrijskoj populaciji. Ove studije pokazale su da su neželjeni efekti zavisni od dužine, načina i doze primenjenog leka. Rizik za ispoljavanje negativnih efekata kortikoterapije odnosi se pre svega na kontinuiranu dugotrajnu upotrebu (>6 nedelja), visokih doza (>2 mg/kg prednizolon ekvivalenti) njihovu ponavljaju primenu (najmanje jednom mesečno) (1).

Kortikosteroidna terapija široko se primenjuje u tretmanu brojnih pedijatrijskih stanja-akutnih i hroničnih. Najčešće indikacije za sistemsku primenu ovih lekova uključuju (Tabela 1.) (4)

U kliničkoj praksi najčešće indikacije za akutnu kratkotrajnu primenu kortikosteroida kod dece su akutni subglotični laringitis (krup), akutni bronhospazam (akutna egzacerbacija astme).

I dok je dugotrajna upotreba steroida povezana sa adenomom i imunosupresijom, kratkotrajna sistemski primena steroida (1 do 2 mg/kg prednizolona ili prednizona tokom tri do pet dana) nije povezana sa ovim efektima, pa čak i kod ponavljano kratkotrajnog davanja tokom jedne godine (5).

Akutni laringotraheitis (krup), vodeći je uzrok laringealne opstrukcije kod dece. Virusne infekcije, pre svega parainfluenza, uzrokuju poremećaje na nivou cilija, produkciju inflamatornog eksudata i inflamaciju laringealne mukoze i submukoze što dovodi do edema subglotične regije i kompromitovanja disajnog puta (6). Uglavnom se prezentuje kod dece uzrasta 6 meseci do 6 godina, sa simptomima koji se uobičajeno pogoršavaju tokom noći (7).

Tabela 1. Najčešće indikacije za sistemska primenu kortikosteroida u pedijatriji

Table 1. The most frequent indications for systemic corticosteroids in paediatrics

Reumatološke bolesti	Juvenilni idiopatski artritis Pediatrijski vaskulitis Dermatomiozitis Scleroderma Sistemska lupus eritematozus Reumatska groznica Uveitis
Gastrointestinalne bolesti	Ulcerozni kolitis Kronova bolest Autoimuni hepatitis
Respiratorne bolesti	Astma Virusni wheezing Krup Cistična fibroza
Hematološke bolesti	Autoimuna citopenija
Endokrinološke bolesti	Adrenalna insuficijencija
Neurološke bolesti	Demijelinizujuće bolesti Autoimuni encefalitis Idiopatska intrakranijalna hipertenzija Idiopatska facijalna paraliza
Nefrološke bolesti	Nefrotski sindrom
Dermatološke bolesti	Hronična urtikarija Atopijski dermatitis Alopecija areata Vitiligo Dermatitis herpetiformis Infantilni hemangiomi

Terapijski pristup kod akutnog laringotraheitisa

Kauzalna terapija ne postoji. Standardni pristup pedijatrijskom pacijentu podrazumeva da se dete i roditelji najpre umire, te primenu glukokortikoida uz ostalu simptomatsku terapiju (udisanje vlažnih para, adekvatna hidratacija). Bolničko lečenje je potrebno ako terapijski pokušaji ostanu bez uspeha i tada se primenjuje oksigenoterapija, adrenalin i glukokortikoidi. U najtežim slučajevima može biti potrebna intubacija (8).

Smernice za procenu stepena težine laringotraheitisa i terapiju prema stepenu težine prikazane su u tabeli 2. (7): Rana primena steroida pokazala se efikasnom u sprečavanju eskalacije simptoma i potrebe za dodatnom terapijom uključujući nebulizovani adrenalin ili intubaciju. Takođe, u slučaju hospitalizacije pravovremena primena steroida u terapiji laringotraheitisa povezana je sa skraćanjem broja dana potrebnih za bolničko lečenje (9). Glukokortikoidi suprimiraju akutne simptome inflamacije inhibirajući vaskularnu dilataciju, edem, formiranje i migraciju leukocita (10). Glukokortikoidi ublažavaju respiratorni distres tokom inflamacije laringosa te su lekovi izbora u terapiji krupa (11).

Glukokortikosteroidi mogu se primeniti inhalatorno, oralno, rektalno ili parenteralno (injekcije). Inhalatorni put primene ima brojne prednosti, ali podrazumeva da pacijent ima dostupan inhalator i da ga upotrebi na ispravan način.

Tabela 2. Procena stepena težine laringotraheitisa i terapija prema stepenu težine simptoma

Table 2. Assessment of severity of laryngotracheitis and therapy according to severity

	Blag	Umeren	Težak
Ponašanje	Normalno	Povremena umerena uznemirenost	Rastuća uznemirenost ili pospanost
Stridor	Bez stridora ili samo pri aktivnosti ili uznemirenosti	Povremen stridor u miru	Perzistentan stridor u miru
Broj respiracija	Normalan	Umereno povišen	Značajno povišen ili snižen
Angažovanje pomoćne disajne muskulature	Bez ili minimalno	Umerene retrakcije grudnog koša	Značajne retrakcije grudnog koša
SaO2	Nije neophodno meriti	Nije neophodno meriti	Hipoksija je kasni znak koji ukazuje na životno ugrožavajuće stanje
Terapija	Dexametason 0.15 mg/kg oralno ili Prednisolon 1 mg/kg oralno	Dexametason 0.15 mg/kg oralno ili Prednisolon 1 mg/kg oralno	Nebulizovani adrenalin 0.5 ml/kg 1;1000 max 5 ml (5 mg) nerazblažen ili 0.5ml 1% respiratorne solucije (10mg/ml) razblažene do 4 ml + Dexametason 0.6 mg/kg (max 12 mg) i.m./i.v./p.o. Životno ugrožavajući → JIN /anesteziolog – razmotriti intubaciju/ Nebulizovani adrenalin 5 ml 1:1000 (5 mg) nerazblažen O2 15 L/min Sistemska kortikosteroidi

Loša inhalatorna tehnika i neadekvatnost dovode do toga da je primenjena doza leka vrlo varijabilna, a samim tim i klinička efikasnost terapije (12). Analizirajući ovaj problem, studije su pokazale da preko 75% pacijenata nema zadovoljavajuću inhalatornu tehniku. Upotreba inhalatora u tom smislu može se smatrati još većim problemom kada su u pitanju deca, naročito mlađeg uzrasta (13). Iako je oralni put primene lekova uobičajen, postoje brojne situacije kada taj put primene nije moguć iz kliničkog ili farmakološkog aspekta. U tim slučajevima, rektalni put primene lekova predstavlja praktičnu alternativu, a može se koristiti za primenu lekova sa lokalnim i/ili sistemskim delovanjem (14). Rektalnom administracijom lekova u poređenju sa parenteralnom primenom lekova izbegava se bol, a u odnosu na oralni put terapije pokazuje prednost kod pacijenata sa otežanim gutanjem i regurgitacijom (8). Lekovi za rektalnu primenu su uopšteno govoreći

ekonomični i pacijenti ih mogu samostalno primeniti, odnosno bez potrebe za medicinskim osobljem za razliku od lekova formuliranih za parenteralnu upotrebu (npr. intramuskularne i intravenske injekcije)(15,16). Ovo je posebno značajno za ruralna područja i zemlje u razvoju gde se određena terapija u izvesnim situacijama ne može sprovesti drugim konvencionalnim načinima primene (17). Zahvaljujući brzom apsorpciji kroz izuzetno dobro prokrvljenu sluznicu rektuma kortikosteroidi dati u obliku čepića u terapiji krupa deluju gotovo jednako brzo kao injekcije. Ovakva formulacija leka omogućava primenu kod kuće na samom početku nastanka simptoma, što je od izuzetne važnosti jer je za najbolji terapijski učinak važna što ranija primena leka. U visokom procentu dece kod koje je na ovaj način primenjen kortikosteroid kod kuće nije potrebna poseta lekaru niti bolničko liječenje (18).

Zaključak:

Posle decenija kontradiktorne i sprovedenja rigoroznih studija, primena kortikosteroida ustanovljena je kao terapija izbora za decu sa krupom na svim nivoima težine bolesti. U prilog ovom stavu govore i rezultati opsežnog istraživanja sprovedenog 2018. godine u koje su uključene kontrolisane randomizovane studije o deci uzrasta 0 do 18 godina sa simptomima krupa, a koja su lečena glukokortikoidima. Obradeni su podaci iz ukupno 43 studije u koje je uključeno 4565 dece navedenog uzrasta u istraživanjima koja su objavljena u periodu 1946. do 2013. godine. Autori ove studije su zaključili da glukokortikoidi popravljaju simptome krupa u vremenskom intervalu od dva sata, i da efekat traje bar 24 sata. Glukokortikoidi redukuju ponavljane posete lekaru. U poređenju sa placebom gde se na 1000 dece, 204 njih ponovo vraćalo po lekarsku pomoć, u slučaju primene glukokortikoida broj ponovnih poseta lekaru bio je 74 do 153 na 1000 dece. Glukokortikoidi takođe redukuju dužinu boravka u medicinskoj ustanovi do 15 sati (u opsegu 6-24 sata). Ipak, autori ove studije nisu mogli sa sigurnošću da se izjasne koji tip, doza i put administracije glukokortikoida je najbolji u redukcivanju simptoma krupa kod dece (19).

Lečenje sve dece sa krupom kortikosteroidima i dece sa težim respiratornim distresom nebulizovanim epinefrinom bitno smanjuje učestalost intubacije, hospitalizaciju i ponavljane posete lekaru. Na ovaj način poboljšava se ishod lečenja, smanjuje opterećenje roditelja i umanjuju troškovi lečenja(20).

Literatura

- Harding T, Harding A. Multiple short courses of corticosteroids in children. *Aust J Gen Pract.* 2021;50(3):151-156.
- Thabet A, Greenfield T, Cantor RM. Corticosteroid use in management of pediatric emergency conditions. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2018;15(3):1-16.
- Deshmukh CT. Minimizing side effects of systemic corticosteroids in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73(4):218-221.
- Ferrara G, Petrillo MG, Giani T, et al. Clinical Use and Molecular Action of Corticosteroids in the Pediatric Age. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):444.
- Rieder MJ. The child with multiple short courses of steroid therapy. *Paediatr Child Health.* 2003;8(4):226.
- Phelan PD Landay LI Olinsky. *Respiratory illness in children.* 2nd ed. CV Mosby, St. Louis. 1982; 59-66.
- The Royal Children's Hospital Melbourne. Clinical practice guideline: Croup (laryngotracheobronchitis). Parkville, Vic: The Royal Children's Hospital Melbourne, 2019.
- Beubler E, Dittrich P. About the Therapy of Laryngotracheitis(Croup) : Significance of Rectal Dosage Forms. *Pharmacology* 2015;95:300–302.
- Ortiz-Alvarez O. Acute management of croup in the emergency department. *Paediatr Child Health.* 2017;22(3):166-173.
- Perretti M, Ahluwalia A. The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids. *Microcirculation.* 2000;7(3):147-61.
- Russell KF, Liang Y, O'Gorman K, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;19(1):CD001955. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;22;8:CD001955. PMID: 21249651.
- Newman S. Improving inhaler technique, adherence to therapy and the precision of dosing: major challenges for pulmonary drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(3):365-378.
- Leiva-Fernández J, Leiva-Fernández F, Vázquez-Alarcón RL, García-Ruiz A, Prados-Torres D, Barnestein-Fonseca P. Study protocol for a randomized, controlled trial comparing the efficacy of two educational interventions to improve inhalation techniques in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): TIEPOC Study. *Drugs Context.* 2014;3:212261.
- Hua S. Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations. *Front Pharmacol.* 2019;10:1196.
- Turner C., Mya Thein N., Turner P., Nosten F., White N. J. Rectal pH in well and unwell infants. *J. Trop. Pediatr.* 2012; 58 (4), 311–313.
- Jannin V, Lemagnen G, Gueroult P, Larrouette D, Tuleu C. Rectal route in the 21st Century to treat children. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014;73:34–49.
- Abolhassani M, Lagranderie M, Chavarot P, Balazuc AM, Marchal G. Mycobacterium bovis BCG induces similar immune responses and protection by rectal and parenteral immunization routes. *Infect Immun.* 2000;68(10):5657-5662.
- Voskresensky Baričić T. Akutni subglotični laringitis – nova i učinkovita rektalna glukokortikoidna terapija. *MEDIX.* 2009;15(80/81):21.
- Gates A, Gates M, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD001955.
- Bjornson CL, Johnson DW. Croup in children. *CMAJ.* 2013 Oct 15;185(15):1317-1323.

Primljen/Received: 22.2.2022.

Prihvaćen/Accepted: 13.3.2022.

Correspondance to:

Dr Jasmina Jocić Stojanović
 Pedijatrijska ordinacija „Dečji svet“
 Generala Vladimira Kondića 1/6, Beograd, Srbija
 Mail: jjasminas@gmail.com