

# LARYNGITIS ACUTA – FARMAKOLOGICKÉ ASPEKTY TERAPIE

Ivan Novák

Katedra pediatrie a Pediatrická klinika 1. LF UK a IPVZ, FTNsP, Praha

**Autor se zabývá racionální terapií akutní subglotické laryngitidy a dalších obstrukcí horních dýchacích cest, pokud jde o léky, jejich vhodnost a cenu. Shrnuje jak vlastní zkušenosti, tak postupy opírající se o evidence based medicine (EBM).**

**Klíčová slova:** obstrukce horních dýchacích cest, laryngitis acuta subglotica, farmakoterapie, farmakoekonomika.

## ACUTE LARYNGITIS – PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THERAPY

**The author deals with rational therapy of acute subglottic laryngitis and other upper airway obstructions as far as drugs, their appropriateness and cost are concerned. Both the author's own experience and approaches based on evidence based medicine (EBM) are presented.**

**Key words:** upper airway obstructions, acute subglottic laryngitis, pharmacotherapy, pharmacoeconomics.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 87–89

### Úvodem

O diferenciální diagnostice, léčebných postupech a případně prevenci akutní obstrukce horních dýchacích cest u dětí jsme opakovaně psali (1, 2, 3). Zatímco epiglottitis acuta díky pravidelnému očkování proti *Haemophilus influenzae b*, které je v České republice součástí očkovacího kalendáře od 1. 7. 2001, pozvolna mizí ze scény, postihuje stále akutní subglotická laryngitis (ASL) několik desítek tisíc dětí v naší republice. Je ale každý rok problémem v celém světě (4). Cena léčby akutní epiglottitidy byla dána nejméně třídenním pobytem dítěte na JIP/ARO a cena za jeden den činí kolem 25 000 Kč (v tom, kromě resuscitační péče byla hlavní položkou cena antibiotik – aminopeniciliny + inhibitor betalaktamázy nebo cefalosporiny III. generace). Zamysleme se nad tím, jaká je podstata ASL a jaké jsou náklady na její racionální léčbu.

### Epidemiologie

Jde o sezónní virovou infekci (nejčastěji v. parainfluenzy 1 a 3), jež postihuje podle některých autorů nejméně 3% dětí mladších 6 let života každý rok (4). Typickou sezónou je u nás období roku od konce října do počátku dubna. Je nejčastějším důvodem přijetí předškolních dětí do nemocnice pro onemocnění dýchacích cest. U některých dětí se do 6 let mnohokrát opakuje. Pátrání po defektech imunity, alergii nebo cizím tělese v dýchacích cestách je u nich většinou neúspěšné. Jen malá část dětí vyžaduje intenzivní péči, kolem 1% dětí přijatých do nemocnice se neobejde bez tracheální intubace, ale úmrtnost na ASL je raritní.

### Patofyziologie, klinický obraz a třídění nemocných

Patofyziologie je důležitá pro pochopení významu farmakoterapie. Virová infekce vyvolává zánet v dýchacích cestách, včetně laryngu a trachey.

Infekce je provázena otokem sliznice. Nejužším místem dýchacích cest u dětí je subglotický prostor – počátek trachey několik milimetrů pod vazy hlasovými. Jestliže u dospělého v tomto místě vyvolá infekce zánětlivý otok o síle 2 mm, zmenší se průchodnost trachey o 20%. U tříletého dítěte stejně silný edém vyvolá zúžení průchodnosti až o 70%.

Výsledkem překážky v proudění plynů, jež se stává z laminárního turbulentním, je typický inspirační stridor, suchý, štěkavý kašel a setřelý hlas. Jestliže otok postupuje, zvyšuje se dechové úsilí a objevuje se zatahování měkkých částí hrudníku. Při poslechu nad plicemi je ticho. Může nastat porucha plynové výměny a respirační insuficience provázená cyanózou. U nás se vžila klasifikace tíže stavu u dětí s ASL podle Downese – tabulka 1.

Jsou zaváděna i jiná skórovací schémata jako Westley Croup Score (4), ale nejví se v ničem výhodnější. Patříčné skórování podle Downese (DS) je i dobrým východiskem pro zacházení s dítětem a pro léčebný postup.

Dítě, jež má DS > 3, patří do nemocnice a měla by ho převážet záchranná služba (ZS).

Zde je třeba zdůraznit zásadní rozdíl v léčbě ASL v anglosaských zemích, odkud čerpají materiál velké studie a metaanalýzy (4, 5) a u nás. U nás je dítě buď léčeno doma nebo odesláno do nemocnice. Zde je přijato na lůžko buď standardní péče nebo jednotky intenzivní péče (JIP), a to buď rovnou a nebo je na ně po čase přesunuto pro horšící se stav z lůžka péče

standardní. V anglosaských zemích dítě s ASL přichází na tzv. emergency, kde je vyšetřeno, zahájeno základní monitorování (především se pracuje s tepovou frekvencí a současně neinvazivně transkutánně snímanou saturací krve kyslíkem –  $\text{SaO}_2$ ) a zahájena léčba, o níž budeme hovořit dále. Teprve, když se po několika desítkách minut (většinou 6 hod) stav dítěte nelepší, je přijato na JIP. Tak je přijímáno do nemocnice pro nelepšící se nebo horšící se stav 18% dětí a jen asi 10% z nich na JIP (5).

U nás doporučujeme postup, kdy je dítě s DS > 2 body přijato do nemocnice, dítě s DS > 4 body vyžaduje intenzivní péči, při DS > 7 bodů je nezbytné uvažovat o tracheální intubaci (3).

### Léčebné postupy nefarmakologické

Empiricky je více než 100 let užíván chladný, vlhký vzduch. Nejsou žádné objektivní doklady podle evidence based medicine (EBM) o prospěšnosti tohoto postupu, ale stále je ve světě i u nás aplikován. Mělo by jít o volný proud směsi plynů k ústům a nosu dítěte, nemají se užívat uzavřené stany, jež mohou zvyšovat neklid dítěte (6).

### Léčba farmakologická

Žádná studie nepřináší zmínky o efektu *analgesedativ* pro zlepšení stavu dětí s ASL. Je třeba varovat před analgesedací dítěte v domácí péči. Může to vést ke snížení dechového úsilí a zhoršení stavu. Analgesedaci rozhodně nesmí dostat v před-

**Tabulka 1. Skóre podle DOWNESE při akutní subglotické laryngitidě**

| Příznak                | 2 body                                                        | 1 bod                              | 0 bodů   |
|------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------|
| poslech nad plicemi    | ticho                                                         | oslabený, vrzoty                   | normální |
| stridor                | inspirační i expirační                                        | inspirační                         | není     |
| kašel                  | štěkavý, suchý                                                | drsny, neproduktivní               | není     |
| známky dechového úsilí | zatahuje jugulum, mezižebří, podžebří a dýchá otevřenými ústy | zatahuje jugulum, má alární souhyb | nejsou   |
| cyanóza                | i při $\text{FiO}_2 > 0,4$                                    | při dýchání vzduchu                | není     |

nemocniční péči dítě, jež při dýchání zatahuje měkké části hrudníku nebo je cyanotické. Jako „měkká analgesedace“ s případným současným antiedematózním účinkem (nejsou doklady EBM) bývá užíváno antihistaminikum *prometazín* v dávce 1–3 mg/kg/24 h perorálně. Je ale třeba mít na mysli, že náhlé spontánní zklidnění dítěte může být známkou dechové tísně, i když je to častější u akutní epiglottitidy než u ASL.

V nemocniční péči, kde je stav dítěte monitorován, je možno při neklidu uvažovat o podání *midazolamu* v dávce 0,05–0,15 mg/kg/24 hod i. v.

*Antibiotika* nejsou indikována. Jde o nemocnění virové a frekvence „superinfekce“ je asi 1 promile.

*Expektorancia, antitusika a dekonescencia* nejsou doporučena, stejně tak jako nebulizovaná krátce působící beta-2-mimetika (7).

### Kortikosteroidy

Kortikosteroidy (KS) zůstávají jak podle našich názorů a postojů (10), tak ve světle posledních pramenů EBM (3, 4, 7) základním kamenem léčby středně závažných (DS 3–6 bodů), tak závažných (DS > 7 bodů) případů ASL.

Aplikuje se při prvním kontaktu s dítětem **dexametason v dávce 0,6 mg/kg**. Pokud jde o způsob aplikace je výhodou možnost podat lék perorálně, protože podle EBM mezi nástupem a trváním účinku perorálně (p. o.) a intramuskulárně aplikovaného dexametasonu není významný rozdíl (8). Je to závažné konstatování pro léčbu akutních stavů vyžadujících KS u dětí v primární péči, nejen pokud jde o ASL. Klinicky patrný efekt dexametasonu se projevuje za 2 hod. a trvá řadu hodin (druhá dávka, je-li třeba, se nemá podat dříve než za 6–24 hod. po první). Doporučujeme dexametason podat u všech dětí s DS > 3 body, rozhodně před nebo při transportu do nemocnice. Tam, kde je to technicky možné (erudice a vybavení zdravotníka, stav žilního řečiště dítěte...) by měla mít u dětí s DS > 4 přednost aplikace dexametasonu intravenózně. Při péči u hospitalizovaných aplikací dexametasonu zkracuje dobu pobytu v nemocnici a sedminásobně snižuje potřebu tracheální intubace. U intubovaných zkracuje trvání intubace a potřebu reintubace (4).

Pokud jde o jiné KS, mimo dexametason přináší EBM studie jen údaje o metylprednisolonu a nebo prednisolonu, ale u intubovaných. Prednison není v pramenech EBM nikde zmíněn a do léčby ASL jako protiedémová, záchranná léčba nepatří. Z tabulky 2 ukazující farmakokinetické a farmakodynamické účinky různých KS je zřejmé zdůvodnění uváděných závěrů.

Velká pozornost je kladena v EBM pramenech na účinek **nebulizovaného KS budesonidu**. Je uváděn efekt srovnatelný s p. o. nebo i. m. aplo-

Tabulka 2. Srovnání farmakodynamických a farmakinetických účinků jednotlivých kortikosteroidů

| kortikosteroid   | afinita k recepto-<br>rům | účinek glukokorti-<br>koidní | účinek mineralokor-<br>tikoidní | plasm. poločas<br>v min | biologický poločas<br>v hod | ekvivalentní dávka v mg |
|------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| dexametason      | 710                       | 30                           | 0                               | 200                     | 36–54                       | 0,75                    |
| prednisolon      | 230                       | 4                            | 1                               | 200                     | 12–36                       | 5                       |
| metylprednisolon | 1 190                     | 5                            | 0                               | 180                     | 12–36                       | 4                       |
| hydrokortison    | 100                       | 1                            | 1                               | 90                      | 8–12                        | 20                      |
| prednison        | 5                         | 3,5                          | 1                               | 60                      | 12–36                       | 5                       |

vaným dexametasonem, zvláště u dětí, jež zvrací a nemohou dostat léky p. o. Dávka je **2 mg ve 2 ml** roztoku a je možno lék podat současně v nebulizaci s adrenalinem, jak bude uvedeno dále.

### Adrenalin

**Nebulizovaný adrenalin** má pevné místo v léčbě středně závažné a závažné ASL. Často se hovoří o racemickém adrenalinu (pravotočivý r-adrenalin), jako léku volby při nebulizaci u ASL. Tato látka však není, mimo USA, nikde na trhu k dispozici. Proto byla u dětí ASL aplikována v nebulizaci levotočivá l-forma adrenalinu. EBM ukazuje, že efekt na ústup příznaků při ASL je u obou forem adrenalinu stejný a přitom l-adrenalin není nebezpečnější. U adrenalinu je zdůrazňován protiedémový efekt, který nastupuje za 10–30 min po skončení nebulizace a trvá až 60 min. Je doloženo, že nebulizovaný adrenalin snižuje potřebu tracheální intubace, zkracuje pobyt na emergency i na nemocničním lůžku a jeho účinek se vzájemně příznivě potencuje s kortikosteroidy, jak systémově, tak současně inhalačně aplikovanými. Nedoporučuje se dávku adrenalinu opakovat dříve než za 60 min od ukončení předchozí nebulizace.

Jako dávka **l-adrenalinu se uvádí 5 mg a je doporučeno lék naředit do 5 ml 0,9% NaCl**. Inhalace probíhá z mikronebulizátoru, který ošetřující osoba přidržuje dítěti u úst a nosu. Pro úplnost uvádíme i doporučené dávky racemického adrenalinu: 0,5 ml 2,25% roztoku ve 3 ml 0,9% NaCl nebo vody pro injekce.

Vážný nepříznivý účinek se v EBM literatuře objevuje u jediného nemocného po třech inhalacích během 1 hodiny, a to ischemie myokardu („srdeční infarkt“).

Tabulka 3. Orientační cena ekvivalentních dávek (viz tabulka 2) v Kč – 1 dávka pro dítě vážící 13 kg (pramen MEDiStránky – Léčivé přípravky, Praha, 2005, Mediatel)

| Kortikosteroid               | Dávka  | Kč     |
|------------------------------|--------|--------|
| dexametason tab/inj          | 8 mg   | 50/8,6 |
| prednisolon                  | 50 mg  | ? °)   |
| metylprednisolon tab/inj     | 40 mg  | 28/75  |
| hydrokortison tab /inj       | 200 mg | 50/90  |
| prednison tab/čípky          | 50 mg  | 12/23  |
| budesonid pášek pro inhalaci | 2 mg   | 63     |

°) V uvedeném prameni není prednison v perorální ani injekční formě

### Heliox

Heliox je název pro směs kyslíku a helia. Na rozdíl od směsi dusíku a kyslíku ve vzduchu, kterou dýcháme, má směs helia a kyslíku daleko menší hustotu. To vedlo k teoretickému předpokladu, že heliox nebude vystaven, na rozdíl od vzduchu nebo kyslíku samotného, turbulentnímu proudění v zánětlivém edémem zúžených dýchacích cestách a zvýší se tak dostupnost kyslíku. I když ojedinělé studie uvádějí příznivý vliv na zlepšení stavu dětí s kritickou obstrukcí dýchacích cest, nelze zatím užití směsi kyslíku a helia doporučit z pohledu EBM k rutinnímu použití u dětí s těžkou ASL (9).

### Kyslík

Doporučuje se podávat k inhalaci chladný a dobře zvlhčený tam, kde je nebezpečí hypoxémie. Během transportu do nemocnice a v nemocnici by měla být všem dětem s DS > 4 monitorována SaO<sub>2</sub> a kyslík by měl být aplikován tak, aby její hodnota neklesala pod 0,95. Kyslík by měl být podáván způsobem, který nebude dítě obtěžovat a dýšit (nedoporučují se pevně těsnící masky, jimž se dítě brání nebo uzavřeně, zvláště pak neprůhledné, stany). Doporučují se tzv. kyslíkové brýle nebo volná inhalace, kdy zvlhčený kyslík proudí k ústům a k nosu.

### Farmakoeconomická poznámka (tabulka 3)

Pro zajímavost uvádíme orientační cenu ekvivalentních dávek různých forem kortikosteroidů.

Je zřejmé, že injekční dexametason je nejlevnější. Protože 5 mg adrenalinu stojí asi 47 Kč, je zřejmé, že správná léčba ASL je i relativně levná. Navíc injekční dexametason je distribuován většinou již naředěný (na rozdíl od injekčních forem metylprednisolonu) ve vhodné koncentraci 8 mg/2ml, což je dávka pro 13 kg vážící dítě.

### doc. MUDr. Ivan Novák, CSc.

Katedra pediatrie a Pediatrická klinika 1. LF UK a IPVZ, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4  
e-mail: novak@ftn.cz

## Literatura

1. Novák I, Dedek V, Hrdlička J, Halász O, Hrala P. Farmakoekonomické aspekty léčby invazivních hemofilových infekcí u dětí v České republice, *Remedia-supplementum*, 1998; 37–38.
2. Novák I, Dedek V, Hrdlička J, Fajt M, Halász O, Hrala P. Epiglottitis acuta u dětí v České republice, *KMIL*, 4, 1998; 2: 74–75.
3. Novák I. Léčba laryngitis acuta subglottica, *Programy kvality a standardy léčebných postupů*, PED/2, Verlag Dashöfer, Praha červen 2002: 1–11.
4. Bjornson LC, Johnson DW. Croup-Treatment Update, *Pediatr Emerg Med*, 2005; 21: 863–870.
5. Chin R, Brown G, Lam L, et al. Effectiveness of a croup clinical pathways in the management of children with croup presenting to an emergency department, *J Paediatr Child Health*, 2002; 38: 382–387.
6. Neto GM, Kentab O, Klassen T. A randomized controlled trial of mist in the acute treatment of moderate croup, *Acad Emerg Med*, 2002; 9: 873–879.
7. Johnson D. Croup, in Moyer V. *Clinical Evidence*. London:BMJ, 2004: 401–426.
8. Donaldson D, Poleski D, Knipple E. Intramuscular versus oral dexamethasone in treatment of moderate-to-severe croup: a randomized, double blind trial. *Acad Emerg Med*. 2003; 10: 16–21.
9. Gupta VK, Cheifetz IM. Heliox administration in the pediatric intensive care unit: an evidence based review, *Pediatr Crit Care Med*, 2005; 6: 204–211.
10. Novák I. Kortikosteroidy při léčbě kritických stavů v pediatrii, *Čs. Pediatr.*, 54, 1999; 8: 440–442.