

FARMAKOTERAPIJSKI ASPEKTI KRUPA I BRONHIOLITISA

SRĐAN BANAC, VLADIMIR AHEL, VOJKO ROŽMANIĆ, IVAN ZUBOVIĆ*

Svrha ovog preglednog članka je prikazati recentne stavove o specifičnim farmakoterapijskim mjerama i njihovoj učinkovitosti u suzbijanju akutnih simptoma krupa i bronhiolitisa. Isto se zapravo odnosi na primjenu lijekova iz grupe glukokortikoida i simpatomimetika čiji su odabir i učinkovitost kod obje bolesti predmet rasprava s često oprečnim zaključcima. I dok primjena glukokortikoida i simpatomimetika u sklopu specifičnog farmakoterapijskog pristupa djeci s virusnim krupom ima dobru i dokazanu učinkovitost, i u tom smislu postoje većinom ujednačene terapijske preporuke i smjernice, učinkovitost tih istih lijekova u akutnoj fazi bronhiolitisa je dvojben, a smjernice za njihovu primjenu često su predmet rasprava u kojima suprotstavljene strane u obrani svojih stavova podjednako raspolažu dobrim argumentima.

Deskriptori: KRUP, BRONHIOLITIS, GLUKOKORTIKOIDI, SIMPATOMIMETICI, LIJEČENJE

UVOD

Virusni krup i bronhiolitis razlikuju se i međusobno dovoljno jasno razgraničeni klinički entiteti da bi ih se semiološki ili tradicionalno didaktički dovodilo u isti kontekst. S druge strane, neki njihovi aspekti ipak imaju određene dodirne točke što je i bio razlog da ih se zajedno uvrsti u ovaj pregledni članak. Naime, radi se o virusnim infekcijama, specifičnim za pedijatrijsku respiratornu medicinu, kod kojih upalne promjene dišnih putova na razini subglotisa kod krupa, odnosno terminalnih bronhiola kod bronhiolitisa, daju različite i prepoznatljive kliničke slike. Osim dobne specifičnosti i etiološke sličnosti, i jedan i drugi entitet primjer su bolesti kod kojih kompleksna i ne do kraja razjašnjena interakcija između uzročnog respiratornog patogena i predisponirajućih čimbenika domaćina utječe na prijemчивost i težinu infekcije. Nadalje, krup i bronhiolitis najčešći su razlog hitnog liječničkog pre-

gleda i hospitalizacije dojenčeta ili malog djeteta uslijed ozbiljnih respiratornih teškoća uzrokovanih upalnom opstrukcijom dišnog puta. Konačno, svojevrsna poveznica krupa i bronhiolitisa su i njihovi slični farmakoterapijski pristupi koji su se tijekom zadnjih desetljeća kod obje bolesti često mijenjali (1, 2).

Nedvojbeno je da su za postizanje i održavanje adekvatne ventilacije, kao osnovnog terapijskog cilja kod obje bolesti, vrlo važne opće potporne mjere liječenja: suzbijanje hipoksemije udisanjem povišene koncentracije kisika, hidracija, antipireza i osiguravanje dovoljnog kalorijskog unosa - o čemu se ovdje neće raspravljati. Svrha ovog preglednog članka je prikazati recentne stavove o specifičnim farmakoterapijskim mjerama i njihovoj učinkovitosti u suzbijanju akutnih simptoma krupa i bronhiolitisa. Isto se zapravo odnosi na primjenu lijekova iz grupe glukokortikoida i simpatomimetika čiji su odabir i učinkovitost kod obje bolesti predmet rasprava s često oprečnim zaključcima (3).

FARMAKOTERAPIJA VIRUSNOG KRUPA

Specifični farmakoterapijski pristup virusnom krupu obilježen je danas inhalacijskom primjenom racemičkog ili obil-

nog adrenalina, i sistemskom primjenom deksametazona. Umjesto oralno ili parenteralno primijenjenog deksametazona može se u istim oblicima posegnuti za prednizonom ili prednizolonom, ili se pak može inhalirati budesonid u visokim dozama (4, 5). Ovakav farmakoterapijski pristup obilježen istovremenom primjenom navedenih simpatomimetika i glukokortikoida značajno je smanjio broj hospitalizacija djece s krupom (6). Iako blage kliničke slike krupa obilježene odsustvom stridora i retrakcija grudnog koša ne zahtijevaju uvijek farmakološko liječenje, jednokratno oralno primijenjeni deksametazon sve češće se primjenjuje i u takve djece, poglavito na razini ambulantnog liječenja (7).

Glukokortikoidi su danas glavno uporište farmakoterapijskog pristupa u djece s krupom. Tijekom zadnjih dvadesetak godina meta-analize niza randomiziranih, placebo kontroliranih kliničkih pokusa jasno su pokazale da glukokortikoidi imaju povoljan učinak u liječenju krupa bez obzira na težinu kliničke slike (8, 9). Pri tome, mehanizam njihova djelovanja nije u potpunosti jasan. Vjeruje se da je on obilježen brzonastupajućom protuupalnom aktivnošću i vazokonstriktorskim djelovanjem u gornjim dišnim putovima. Rezultat djelovanja je smanje-

*Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika za dječje bolesti

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Srđan Banac
KBC Rijeka
Klinika za dječje bolesti
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: srdjan.banac@medri.hr

nje upalnog edema laringealne sluznice koje nastupa unutar 2-6 sati i traje najmanje 12 sati od trenutka primjene lijeka (10).

Od sistemski primijenjenih glukokortikoida u kliničkim ispitivanjima učinkovitosti najčešće je korišten deksametazon intramuskularno u jednokratnoj dozi od 0,6 mg/kg (11). Međutim, pokazalo se da i niže doze deksametazona od 0,3 mg/kg i 0,15 mg/kg primijenjenog oralnim putem postižu jednak ili gotovo jednak učinak kao i standardna doza od 0,6 mg/kg (12). Kao alternativa sistemskoj primjeni deksametazona najčešće se koristi prednizon ili prednizolon u dozi od 1-2 mg/kg. Uzimajući u obzir jednostavniji način primjene, veću dostupnost i nižu cijenu, prednost se daje oralnoj primjeni navedenih glukokortikoida osim u slučaju jake tahipnije i povraćanja kada treba posegnuti za intramuskularnom injekcijom u istoj dozi. Apsorpcija oralno primijenjenog deksametazona je izvrsna i većina djece ga dobro podnosi. Maksimalna serumska koncentracija lijeka postiže se jednako brzo kao kod intramuskularne primjene. Prema tome, sažeto rečeno, kod sistemske primjene glukokortikoida u liječenju krupa lijek izbora je deksametazon u dozi od 0,6 mg/kg (maksimalno 8 mg), a kao zamjena služi prednizon ili prednizolon u dozi od 1 mg/kg (maksimalno 50 mg), pri čemu se preferira oralna primjena lijeka (13).

Pojavom novih sintetskih glukokortikoida sa snažnim lokalnim djelovanjem i minimalnim rizikom sistemskih nuspojava, inhalacijska primjena budesonida u dozi od 2 mg pokazala se kao atraktivna terapijska mogućnost (14). Hospitalizirana djeca s krupom pokazuju značajno poboljšanje krup skora unutar 2 sata od jednokratne inhalacije budesonida u usporedbi s placebo kontrolama (15). Primijećeno je da se bolji učinak postiže ukoliko je doza budesonida ponovljena nakon 12 sati (16). Nastup djelovanja inhaliranog budesonida sporiji je u odnosu na inhalirani adrenalin, no izgleda da djeluje brže, unutar sat vremena od primjene, nego sistemski primijenjeni glukokortikoidi (17). U usporedbi sa deksametazonom danim oralno ili intramuskularno budesonid je pokazao jedna-

ku ili nešto slabiju učinkovitost, stoga o izboru glukokortikoida, njihove doze i načina primjene odlučit će nadležni liječnik ovisno o stanju djeteta, dostupnosti lijeka, jednostavnosti njegove primjene i cijeni (18, 19).

Preliminarni rezultati ispitivanja učinkovitosti flutikazona u jednokratnoj dozi od 2 mg primijenjenog putem inhalera uz pomoć Babyhaler komore pokazali su se negativnim. Autori vjeruju da je učinak izostao zbog nedovoljne depozicije lijeka u gornje dišne putove (20). *Inhalacijska primjena adrenalina* pokazuje promptan i povoljan, iako relativno kratkotrajan, klinički učinak u većine djece s virusnim krupom. Još prije tri-desetak godina randomizirana, placebo kontrolirana, klinička studija Westleya i suradnika dokazala je značajno poboljšanje "krup-skora" 10 i 30 minuta nakon inhalacijske primjene racemičkog adrenalina u usporedbi s inhalacijama fiziološke otopine (21). Od tada, inhalacije racemičkog adrenalina, poznatijeg pod zaštićenim imenom Micronephrin®, postale su standardna komponenta farmakoterapijskog pristupa djetetu s krupom (22). Iako taj preparat nije registriran u Hrvatskoj, kongresna priopćenja naših autora govore u prilog kraćeg i povoljnijeg tijeka subglotičnog laringitisa u djece inhalirane Micronephrinom® (23).

Racemički adrenalin mješavina je lijevog (L-) i desnog (D-) optičkog izomera adrenalina u omjeru 1:1. L-izomer aktivna je komponenta racemičke mješavine koja svoj lokalni učinak ostvaruje stimulacijom α -adrenergičkih receptora izazivajući konstrikciju prekapilarnih arteriola čime se smanjuje hidrostatski kapilarni tlak. To dovodi do resorpcije intersticijske tekućine i do smanjenja edema sluznice dišnog puta. Naime, i najmanje smanjenje upalnog edema sluznice, poglavito u visini subglotične regije, za posljedicu ima značajno povećanje promjera dišnog puta i višestruko povećanje protoka zraka. Racemički adrenalin primjenjuje se s pretpostavkom da će udio D-izomera, koji za razliku od običnog L-izomera nema sistemske efekte, u racemičkoj mješavini smanjiti neželjeno kronotropno djelovanje adrenalina na srce s posljedičnom tahikardijom i hipertenzijom. Doza u kojoj se racemi-

čki adrenalin inhalira u djece s krupom iznosi 0,05 ml/kg 2,25% otopine, maksimalno 0,5 ml. Obično je to 5-10 mg lijeka koji se razrijedi u 2-3 ml fiziološke otopine.

Umjesto racemičkog može se inhalirati ekvivalenta količina običnog L-adrenalina u dozi od 0,5 mg/kg (0,5 ml sol. 1:1000), maksimalno 5 mg (5 ml sol. 1:1000) po dozi (24). Nije ga potrebno razrjeđivati. Mali je broj publiciranih kliničkih iskustava ili komparativnih ispitivanja racemičkog i običnog adrenalina u liječenju djece s krupom. Ona koja su publicirana nisu pokazala da postoji značajna razlika između inhalacija racemičkog i običnog L-adrenalina, kako u postignutom učinku tako i u zabilježenim nuspojavama (25). Naša klinička iskustva pokazuju da je inhalacijski primijenjeni obični L-adrenalin vrlo učinkovit u suzbijanju akutnih simptoma djece s krupom pri čemu inhalacija L-adrenalina izaziva statistički značajan porast frekvencije pulsa i krvnog tlaka. Međutim, porast apsolutnih vrijednosti navedenih kardiovaskularnih nuspojava zanemariva je u odnosu na kliničku dobrobit koju lijek pruža (26). Usprkos činjenici da običan L-adrenalin, u nas poznat kao Suprarenin®, nije registriran za inhalacijsku primjenu, vjerujemo da navedena publicirana klinička iskustva imaju veliku praktičnu vrijednost, jer racemički adrenalin uglavnom nije registriran za upotrebu izvan zemalja sjevernoameričkog kontinenta.

Bez obzira radi li se o običnom ili racemičkom adrenalinu, maksimalna učinkovitost lijeka nastupa 30 minuta nakon inhalacije. Tijekom naredna 2 sata učinak nestaje ukoliko istovremeno nisu bili primijenjeni i glukokortikoidi. Ograničenost trajanja efekta inhaliranog adrenalina i moguće ponovno pogoršanje simptoma krupa svojevremeno se tumačilo kao "rebound" fenomen. Danas se smatra da to nije točno, te se po potrebi inhalacija adrenalina može ponoviti. Tada ipak treba biti jako oprezan zbog, iako rijetkih, opisanih slučajeva s ozbiljnim srčanim komplikacijama bilo u vidu disritmije ili čak ishemije miokarda (27). Potreba za ponavljanjem inhalacijama adrenalina tijekom kratkog vremenskog razdoblja svakako je znak da dijete čim

prije treba transportirati na odgovarajuću razinu zdravstvene zaštite na kojoj je moguće osigurati dišni put intubacijom.

Prema tome, djelovanje lijeka nastupa brzo, ali je kratkotrajno, što pak iziskuje oprez i potrebu produženog stručnog nadzora nad djetetom. Tradicionalno je postojao stav prema kojem svako dijete s krupom koje je dobilo adrenalin inhalacijski treba hospitalizirati. Međutim, rezultati niza recentnih kliničkih studija koji su potvrdili učinkovitost istovremene primjene adrenalina i glukokortikoida u djece s krupom, navedeni stav potpuno su promijenili. Smatra se da nakon 3-4 sata opservacije u hitnoj ambulanti dijete koje nema kliničke elemente bakterijskog krupa, i koje je dobilo adrenalin i deksametazon, može biti pušteno kući ukoliko više nema čujnog stridora u mirovanju, ukoliko je udisanje zraka normalno bez prisutnih retrakcija grudnog koša, ukoliko su koža i sluznice normalne boje i ukoliko nema niti najmanjih znakova porемеćaja svijesti (28).

FARMAKOTERAPIJA BRONHIOLITISA

Iako je bronhiolitis kao entitet poznat već šezdesetak godina još uvijek za njega nemamo dovoljno učinkoviti lijek, niti imamo jedinstvene i jasne farmakoterapijske smjernice (29). S izuzetkom općih potpornih mjera liječenja, i primjene ribavirina u strogo indiciranim slučajevima, aspekti farmakoterapije akutne faze bronhiolitisa su kontroverzni (30). To se prvenstveno odnosi na rutinsku primjenu simpatomimetika, odnosno bronhodilatatora, i glukokortikoida. Iz saznanja o patološkoanatomskim promjenama na razini perifernih dišnih putova prema kojima je bronhopneumonija u bronhiolitisu uglavnom rezultat edema sluznice, hipersekrecije sluzi i deskvamacije nekrotičnog respiratornog epitela, a ne bronhospazma, slijedi da niti ne možemo očekivati pozitivno djelovanje bronhodilatatora. Učinkovitost sistemske i inhalacijske primjene glukokortikoida također je osporavana. Kontrolirane kliničke studije nisu pružile uvjerljive dokaze njihove djelotvornosti. Usprkos tome, vjerojatno zbog kliničke prezentacije koja nalikuje astmi, dojenčad s bronhiolitisom gotovo redovito prima bronhodilatatore inhalacijski i glukokortikoide sistemske (31).

Bronhodilatatori, odnosno inhalacijski beta-2 agonisti često se, u više od 80% slučajeva, koriste u liječenju bronhiolitisa, iako još 1997. prva publicirana meta-analiza osam kontroliranih kliničkih pokusa nije potvrdila njihovu učinkovitost (32). Nešto kasnije, meta-analiza iz Cochraneove baze podataka, publicirana 2000., koja je obuhvatila dvadeset kliničkih pokusa, također je pokazala da primjena bronhodilatatora nije dala značajan klinički učinak u djece s bronhiolitisom. Učinkovitost bronhodilatatora u analiziranim studijama procjenjivana je na temelju kliničkih znakova i simptoma bolesti (33). Međutim, razvoj senzitivnih i reproducibilnih metoda funkcionalne plućne dijagnostike dojenčadi sve češće omogućuje provođenje objektivnog farmakodinamskog testa s bronhodilatatorom i u toj dobi. Koristeći tehniku brze torakoabdominalne kompresije grupa autora iz Graza dobila je signifikantan pozitivan odgovor na primjenu bronhodilatatora u neke dojenčadi s dokazanim RSV bronhiolitisom. Iako, mora se naglasiti, studija nije bila randomizirana, niti placebo kontrolirana (34).

Rezultati zadnje dopunjene Cochraneove meta-analize s ukupno 1428 ispitanika, publicirane 2006., pokazuju da bronhodilatatori, isključujući adrenalin, u prosjeku ipak pružaju diskretno kratkotrajno poboljšanje kliničkog skora, uglavnom u ambulantno liječene dojenčadi s bronhiolitisom, iako čak u 8 od 22 analizirane studije nije zabilježeno nikakvo poboljšanje simptoma. Ponovno, statistički nije dokazano poboljšanje objektivnih parametara kao što je stupanj oksigenacije bolesnika, niti je zabilježen efekt smanjenja broja i dužine trajanja hospitalizacije. Povrh toga, u meta-analizi bile su uključene i one studije koje su obuhvaćale dojenčad s ponavljajućim piskanjem što je svakako moglo utjecati na konačan rezultat u korist bronhodilatatora (35).

Umjesto beta-2 agonista može se posegnuti i za inhalacijama racemičkog ili običnog L-adrenalina. Uzimajući u obzir ranije navedena patološkoanatomska obilježja bronhiolitisa adrenalin bi, kao istovremeni agonist alfa i beta adrenergičkih receptora, barem teoretski trebao imati prednost pred beta-2 agonistima. Naime,

stimulacija alfa adrenergičkih receptora izaziva konstrikciju prekapilarnih arteriola s posljedičnim padom hidrostatskog kapilarnog tlaka i resorpcijom međustanične tekućine. To dovodi do smanjenja edema sluznice bronhiola i pada otpora u donjim dišnim putovima (36).

Još prije više godina neki klinički pokusi zabilježili su poboljšanje plućne funkcije i smanjenje otpora u dišnim putovima dojenčadi s bronhiolitisom nakon inhalacijske primjene adrenalina (37, 38). S druge strane, rezultati više recentnih studija, uključujući i jednu meta-analizu, pokazali su da sporadični slučajevi pokazuju određeni odgovor na inhalacijsku primjenu adrenalina, te da se lijek može uzeti u razmatranje za primjenu u neke dojenčadi koja zahtijevaju intenzivno liječenje, i vrlo rijetko u određenim slučajevima koji se liječe ambulantno (39). Međutim, statističke analize niti su pokazale da se radi o značajnom kliničkom efektu, niti je adrenalin smanjio broj i trajanje hospitalizacija dojenčadi s bronhiolitisom (40, 41). Također se nije pokazao superiornim u usporedbi sa beta-2 agonistima, iako postoje i oprečni rezultati na temelju kojih se, u slučaju posezanja za bronhodilatatorom, inhalacijskoj primjeni adrenalina daje prednost pred inhalacijama salbutamola (42-44).

Na temelju svega navedenoga izvedene su i neke preporuke. Prema njima, bronhodilatatori se ne bi smjeli rutinski primjenjivati u liječenju bronhiolitisa. Međutim, pažljivo monitorirani klinički pokusi koji podrazumijeva jednokratnu inhalaciju beta i/ili alfa adrenergika uvijek je moguća opcija (45). To poglavito dolazi u obzir kada klinički nalaz ukazuje na jasno izražene znakove opstrukcije dišnih putova u vidu produženog ekspirija i, čujnih zvižduka, i to kod starije dojenčadi i male djece. Tada je opravdano pokušati u liječenje uvesti inhalacije selektivnih beta-2 agonista, kao što je salbutamol 0,1-0,15 mg/kg, ili inhalacije običnog L-adrenalina u dozi 0,5 mg/kg maksimalno 5 mg po dozi, ili racemički adrenalin u dozi 0,05 ml/kg 2,25% otopine, maksimalno 0,5 ml. Bronhodilatatore treba nastaviti primjenjivati kod one dojenčadi koja jasno pokazuju promptno kliničko poboljšanje nakon inhalacije. Najčešće su to dojenčad kod kojih je aktu-

alni bronhiolitis inicijalna manifestacija njihovog astmatskog fenotipa. Za vrijeme terapije bronhodilatatorima može, zbog pojačanog kolapsa malih bronha krajem ekspirija, prolazno doći do kratkotrajnog pada saturacije krvi kisikom. U tom periodu treba povećati količinu i protok udisanog kisika. Ukoliko nakon 24-48 sati od uvođenja bronhodilatatora nema kliničkog poboljšanja isti se mogu prekinuti. Što se tiče primjene parasimpatolitika, ipratropijum bromida, bilo samog ili u kombinaciji s beta adrenergicima, za sada nema dokaza koji bi govorili u prilog njegove učinkovitosti i koji bi podržavali njegovu primjenu u liječenju virusnog bronhiolitisa (46, 47).

Glukokortikoidi, analogno bronhodilatatorima, gotovo se rutinski primjenjuju u liječenju dojenčadi s bronhiolitisom iako im učinkovitost klinički nije dokazana. Meta-analiza publicirana prije deset godina, koja je obuhvatila šest prospektivnih placebo-kontroliranih kliničkih pokusa, pokazala je značajno smanjenje dužine boravka u bolnici i trajanja simptoma u dojenčadi s bronhiolitisom liječene glukokortikoidima. Međutim, kada su u toj istoj meta-analizi u obradu uzete samo one studije kod kojih nisu uključena dojenčad s već ranije evidentiranim bronhoopstruktivnim epizodama, tada se značajnost djelotvornosti primjene glukokortikoida izgubila (48). Ipak, postoje studije koje ukazuju na poboljšanje simptoma bronhiolitisa 24 sata nakon inicijalne terapije glukokortikoidima koje je zamijećeno u dojenčadi s teškim kliničkim tijekom bolesti koji je zahtijevao primjenu nekog oblika mehaničke ventilacije (49).

Recentna meta-analiza koja je obuhvatila 13 kliničkih studija s ukupno 1198 bolesnika pokazala je da statistički nije bilo značajne razlike u kliničkom skoru i trajanju simptoma između ispitanika liječenih glukokortikoidima primijenjenih sistemski i onih koji su dobivali placebo (50). Što se tiče inhalacijski primijenjenih glukokortikoida, budesonid u ukupnoj dnevnoj dozi od 2 mg u usporedbi s placebom nije pokazao nikakav efekt na klinički tijek akutnog RSV bronhiolitisa (51). Dakle, rutinsku sistemsku primjenu glukokortikoida u dojenčadi s bronhiolitisom rezultati kliničkih pokusa ne

podržavaju, no u slučaju težeg kliničkog tijeka isti će se primijeniti. Upalne promjene na razini bronhiola barem teorijski podržavaju primjenu glukokortikoida i korištenje njihovog inače snažnog protuupalnog djelovanja. Prednizolon 1-2 mg/kg/dan ili deksametazon 0,3-1,0 mg/kg/dan inicijalno se primjenjuju intravenski, a zatim se primjena nastavlja oralno, sveukupno 5-7 dana.

ZAKLJUČAK

I dok primjena glukokortikoida i simpatomimetika u sklopu specifičnog farmakoterapijskog pristupa djeci s virusnim krupom ima dobru i dokazanu učinkovitost, i u tom smislu postoje većinom ujednačene terapijske preporuke i smjernice, učinkovitost tih istih lijekova u akutnoj fazi bronhiolitisa je dvojben, a smjernice za njihovu primjenu čest su predmet rasprava u kojima suprotstavljene strane u obrani svojih stavova podjednako raspolažu dobrim argumentima (52, 53). Različiti koncepti u definiranju bronhiolitisa kao kliničkog entiteta, i posljedično miješanje dvaju ili više astmatskih fenotipova koje prepoznajemo u dojenčadi i male djece, vjerojatno su jedan od uzroka zbog kojih kontrolirani klinički pokusi u djece s bronhiolitisom ponekad daju oprečne rezultate u procjeni učinkovitosti navedenih lijekova.

LITERATURA

1. Klassen TP. Recent advances in the treatment of bronchiolitis and laryngitis. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 249-61.
2. Wright RB, Pomerantz WJ, Luria JW. New approaches to respiratory infections in children. *Bronchiolitis and croup. Emerg Med Clin North Am* 2002; 20: 93-114.
3. Rafei K, Lichenstein R. Airway infectious disease emergencies. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53: 215-42.
4. Banac S, Ahel V, Rožmanić V. Dijagnostika i liječenje krup sindroma u djece. *Paediatr Croat* 2001; 45 (Supl 1): 45-51.
5. Kaditis AG, Wald ER. Viral croup: current diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 827-34.
6. Klassen TP. Croup: a current perspective. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 1167-78.
7. Chin R, Browne GJ, Lam LT, McCaskill ME, Fasher B, Hort J. Effectiveness of a croup clinical pathway in the management of children

with croup presenting to an emergency department. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 382-7.

8. Ausejo M, Saenz A, Pham B et al. The effectiveness of glucocorticoids in treating croup: meta-analysis. *BMJ* 1999; 319: 595-600.
9. Leung AKC, Kellner JD, Johnson DW. Viral croup: a current perspective. *J Pediatr Health Care* 2004; 18: 297-301.
10. Geelhoed GC, Macdonald WBG. Oral and inhaled steroids in croup: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 355-61.
11. Cruz MN, Stewart G, Rosenberg N. Use of dexamethasone in the outpatient management of acute laryngotracheitis. *Pediatrics* 1995; 96: 220-3.
12. Geelhoed GC, Macdonald WBG. Oral dexamethasone in the treatment of croup: 0.15 mg/kg versus 0.3 mg/kg versus 0.6 mg/kg. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 362-8.
13. Fitzgerald DA. The assessment and management of croup. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 73-81.
14. Doull I. Corticosteroids in the management of croup: Nebulised corticosteroids are the treatment of choice. *BMJ* 1995; 311: 1244.
15. Husby S, Agertoft L, Mortensen S, Pedersen S. Treatment of croup with nebulised steroid (budesonide): A double blind, placebo controlled study. *Arch Dis Child* 1993; 68: 352-5.
16. Roberts GW, Master VV, Staugas RE et al. Repeated dose inhaled budesonide versus placebo in the treatment of croup. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 170-4.
17. Peltola V, Heikkinen T, Ruuskanen O. Clinical courses of croup caused by influenza and parainfluenza viruses. *Pediatr Inf Dis J* 2002; 21: 76-8.
18. Klassen TP, Craig WR, Moher D et al. Nebulized budesonide and oral dexamethasone for treatment of croup: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1629-32.
19. Johnson DW, Jacobson S, Edney PC et al. A comparison of nebulized budesonide, intramuscular dexamethasone, and placebo for moderately severe croup. *N Engl J Med* 1998; 339: 498-503.
20. Roorda RJ, Walhof CM. Effects of inhaled fluticasone propionate administered with metered dose inhaler and spacer in mild to moderate croup: a negative preliminary report. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 114-7.
21. Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. *Am J Dis Child* 1978; 132: 484-7.

22. Kristjansson S, Berg-Kelly K, Winso E. Inhalation of racemic adrenaline in the treatment of mild and moderately severe croup. Clinical symptom score and oxygen saturation measurements for evaluation of treatment effects. Acta Paediatr 1994; 83: 1156-60.
23. Čepin-Bogović J, Huzjak N, Ficnar B. Liječenje subglotičnog laringitisa Micronephrinom. Paediatr Croat 2000; 44 (Supl 3): 163.
24. Geelhoed GC. The management of croup. Australian Prescriber 1997; 20: 99-101.
25. Waisman Y, Klein BL, Boenning DA et al. Prospective randomized double-blind study comparing l-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). Pediatrics 1992; 89: 302-6.
26. Banac S, Palčevski G, Rožmanić V, Ahel V. Inhalacijska primjena L-adrenalina u djece s krupom. Medicina 2005; 42: 242-5.
27. Butte M, Nguyen B, Hutchison T et al. Pediatric myocardial infarction after racemic epinephrine administration. Pediatrics 1999; 104: 9.
28. Bjornson CL, Johnson DW. Croup - treatment update. Pediatr Emerg Care 2005; 21: 863-70.
29. Kimpen JLL. Management of respiratory syncytial virus infection. Curr Opin Infect Dis 2001; 14: 323-8.
30. Coffin SE. Bronchiolitis: in-patient focus. Pediatr Clin N Am 2005; 52: 1047-57.
31. Panitch HB. Bronchiolitis in infants. Curr Opin Pediatr 2001; 13: 256-60.
32. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of β_2 -agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. Pediatrics 1997; 100: 233-9.
33. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2000.
34. Modl M, Eber E, Weinhandl E et al. Assessment of bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis: a comparison of the tidal and the raised volume rapid thoracoabdominal compression technique. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 763-8.
35. Gadomski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006.
36. Coupe MO, Guly U, Brown E, Barnes PJ. Nebulised adrenaline in acute severe asthma: comparison with salbutamol. Eur J Resp Dis 1987; 71: 227-32.
37. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis. Respir Med 2000; 94: 709-14.
38. Numa A, Williams GD, Dakin C. Effect of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. Am J Resp Crit Care Med 2001; 164: 86-91.
39. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen PT. Epinephrine for bronchiolitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005.
40. Hariprakash S, Alexander J, Carroll W et al. Randomized controlled trial of nebulized adrenaline in acute bronchiolitis. Pediatr Allergy Immunol 2003; 14: 134-9.
41. Wainright CE, Altamirano L, Cheney M et al. A multicentre randomized double blind controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. N Engl J Med 2003; 349: 27-35.
42. Ralston S, Hartenberger C, Anaya T, Qualls C, Kelly HW. Randomized, placebo-controlled trial of albuterol and epinephrine at equipotent beta-2 agonist doses in acute bronchiolitis. Pediatr Pulmonol 2005; 40: 292-9.
43. Langley JM, Smith MB, LeBlanc JC, Joudrey H, Ojah CR, Pianosi P. Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis: a randomized controlled clinical trial. BMC Pediatrics 2005; 5: 7.
44. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine to salbutamol in acute bronchiolitis. J Pediatr 1995; 1004-8.
45. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 2006; 118: 1774-93.
46. Wang EEL, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomized trial. Arch Dis Child 1992; 67: 289-93.
47. Schuh S, Johnson D, Canny G et al. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. Pediatrics 1992; 90: 920-3.
48. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E et al. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. Pediatrics 2000; 105: 44.
49. Van Woensel JBM, Wolfs TFW, van Alderen WMC, Brand PLP, Kimpen JLL. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. Thorax 1997; 52: 634-7.
50. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane database Systemic Review, 2004.
51. Cade A, Brownlee KG, Conway SP et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. Arch Dis Child 2000; 82: 126-30.
52. Everard ML. Current pharmacological treatments for bronchiolitis are useless: the case for the pro's. Paediatr Resp Rev 2006; 7: 98-100.
53. Landau LI. Current pharmacological treatments for bronchiolitis are useless: the case for the con's. Paediatr Resp Rev 2006; 7: 101-103.

Summary

PHARMACOTHERAPEUTICAL ASPECTS OF CROUP AND BRONCHIOLITIS

S. Banac, V. Ahel, V. Rožmanić, I. Zubović

The aim of this review is to show recent attitudes towards specific pharmacotherapy and its effectiveness in treating acute symptoms of croup and bronchiolitis. It is a question of glucocorticoids and sympathomimetics. Their use and effectiveness in both entities are often the subject of contradictory debates. While glucocorticoids and sympathomimetics provide a good and have proven effects in viral croup, their effectiveness in bronchiolitis is still questionable.

Descriptors: CROUP, BRONCHIOLITIS, GLUCOCORTICOIDS, SYMPATHOMIMETICS, TREATMENT