

## БЕЗОПАСНОСТ И ЕФЕКТИВНОСТ НА ИНХАЛАТОРНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ НА АДРЕНАЛИН ПРИ ДЕЦА С ОСТЪР ЛАРИНГОТРАХЕИТ

М. Янкова, С. Милева, И. Галева

Детска клиника, УМБАЛ „Александровска” – София

## THE SAFETY AND EFFICACY OF INHALED ADRENALINE IN CHILDREN WITH ACUTE LARYNGOTRACHEITIS

M. Yankova, S. Mileva, I. Galeva

Pediatric Clinic, University Hospital “Aleksandrovskia” – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Целта на този обзор е да представи резултатите от проведените проучвания за ефекта от инхалаторния адреналин при лечение на деца с остър ларинготрахеит (круп). Оценени са безопасността на приложение, както и ефектът на инхалаторния адреналин върху общото състояние на детето, клиничната симптоматика, сърдечната честота и кръвното налягане. Разгледани са 15 проучвания, проведени върху 623 пациенти на възраст от 6 мес. до 6 години с остър ларинготрахеит. Съпоставен е ефектът на инхалаторния адреналин 0.1% спрямо плацебо (0.9% NaCl), рацемичен адреналин 2.25%, будезонид и дексаметазон. Установено е сигнификантно намаление на тежестта на клиничната симптоматика и продължителността на хоспитализация при деца с круп, лекувани с инхалаторен адреналин. Няма разлика в нивото на безопасност спрямо останалите групи. Проведените международни клинични проучвания потвърждават ефективността и клиничната безопасност на инхалаторния адреналин 0.1% в педиатричната практика. Въз основа на тези доказателства се препоръчва използването на адреналин 0.1% при деца със среднотежка до тежка форма на круп.</p> <p>инхалаторен адреналин, L-адреналин, рацемичен адреналин, остър ларинготрахеит, круп</p> <p><i>Д-р Милена Янкова, Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска”, ул. “Св. Г. Софийски” 1, 1431 София; тел. 02 92 30 359, e-mail: milena_yankowa2001@yahoo.com</i></p>
<p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>The aim of this review is to present the results of studies on the efficacy of inhaled epinephrine in the treatment of children with acute laryngotracheitis (croup). The safety of application and effect of inhaled adrenaline on the general condition, clinical symptoms, heart rate and blood pressure are assessed. Fifteen studies on 623 patients aged 6 months to 6 years with acute laryngotracheitis are conducted. The efficacy of inhaled adrenaline 0.1% versus placebo (0.9% NaCl), racemic Epinephrine 2.25%, Budesonide and Dexamethasone is compared. There is a significant reduction in the severity of clinical symptoms and duration of hospitalization of children with croup treated with inhaled Epinephrine with no difference in the level of safety compared to the other groups. Conducted international clinical studies confirmed the effectiveness and clinical safety of inhaled adrenaline 0.1% in pediatric practice. Based on this evidence, we recommend the use of adrenaline 0.1% in children with moderate to severe croup.</p> <p>inhalatory adrenalin, L-adrenalin, racemic adrenalin, acute laryngotracheitis, croup</p> <p><i>Milena Yankova, MD, Clinic of Pediatrics, UMHAT „Alexandrovskia”, 1 “Sv. G. Sofiyski” St., 1431, Sofia; tel.: +359 2 92 30 359, e-mail: milena_yankowa2001@yahoo.com</i></p>

## ВЪВЕДЕНИЕ

Острият ларинготрахеит е второто по често респираторно заболяване в детската възраст. Около 60% от случаите на круп са леки, протичащи с дрезгава кашлица и бърза спонтанна обратна еволюция в рамките на 48 часа. Хоспитализация се налага при 5-10% в зависимост от тежестта на клиничната симптоматика. В 1-3% е налице тежка дихателна недостатъчност и се налага интубация. Въвеждането на инхалаторния адреналин като метод за лечение на среднотежки и тежки форми на круп води до намаляване процента на интубираните пациенти и продължителността на хоспитализация.

Представеният от нас обзор обхваща 15 проучвания, проведени върху 623 пациенти на възраст от 6 месеца до 6 години с остър ларинготрахеит. Оценена е клиничната безопасност на инхалаторното приложение на адреналин в детска възраст и е съпоставен ефектът на двете форми: L-адреналин 0.1% и рацемичен адреналин 2.25%.

## ФАРМАКОЛОГИЧНИ ЕФЕКТИ НА АДРЕНАЛИНА

Адреналинът (епинефрин) е хормон, който се произвежда в надбъбречната медула и се свързва с  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергичните рецептори. Функцията му е да активира основната обмяна, в частност въгледратната, като повишава нивото на кръвната захар. Служи и като медиатор при провеждането на нервни импулси, повишава рязко, но краткотрайно артериалното налягане, възбужда дихателния център, понижава тонуса на бронхиалната гладка мускулатура. Използва се за лечение в спешни състояния, като сърдечен арест, анафилактичен шок, кардиопулмонална ресусцитация. От 70-те години на миналия век е въведено инхалаторното му приложение при деца с остра обструкция на дихателните пътища, причинена от възпалителни процеси, като ларингит и бронхиолит. Ефектът на адреналина при тези състояния е резултат от  $\alpha$ -адренергично медираната намалена мукусна секреция и оток на лигавицата и  $\beta$ -адренергичното му действие, водещо до релаксация на бронхиалната гладка мускулатура.

Синтетичният адреналин съществува в две форми – рацемичен, състоящ се от равни количества D- и L-изомери на епинефрина, и L-адреналин (L-изомери). На българския пазар се предлага само L-адреналин в концентрация 0,1% (1:1000). През 2009 г. се установи, че само L-изомерите на епинефрина са фармакологично активни, което предполага еднакъв ефект на действие и ниво на безопасност и на двете форми.

Ефектът от инхалаторното приложение на адреналина е многократно доказан в международната практика. За лечение на остър ларинготрахеит при деца се препоръчва използването на

рацемичен адреналин 2.25% в доза 0.5 ml или L-адреналин 0,1% в доза 3-5 ml.

Инхалаторното приложение на адреналин подобрява симптомите на круп до десетата минута. Ефектът му се изчерпва след втория час, което при тежки форми налага неговото повторение. С оглед възможните кардиоваскуларни усложнения се препоръчва инхалаторното приложение на адреналин да се провежда под мониторен контрол, като се следи сърдечната честота. При поява на дисаритмия или сигнификантна тахикардия инхалацията се прекратява.

## КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ

В последната ревизия на Cochrane от 2015 г. [4], се цитират осем проучвания, обхващащи 225 пациенти на средна възраст под 2 г. Шест от проучванията са проведени в амбулаторни условия, а две – в спешни звена. Хоспитализираните деца са със средно тежка до тежка форма на остър ларинготрахеит. Съпоставен е ефектът от лечението при инхалаторно приложение на L-адреналин [5, 7, 8, 16, 21], рацемичен адреналин [8, 15, 16, 21], будезонид [8] и физиологичен разтвор [7, 15], както и ефектът спрямо дексаметазон мускулно [7, 16]. Клиничният ефект е проследен на 5, 15, 30, 60, 90 и 120 минута от приложеното лечение. Оценени са тежестта на клиничната симптоматика по скалата на Westley (табл. 1), промените в сърдечната честота, кръвното налягане, дихателната честота, кислородната сатурация. Създаден е алгоритъм за лечение на деца с остър ларинготрахеит (круп) (схема 1). В него инхалаторният адреналин е един от медикаментите на избор при тежки форми на заболяването. Въвеждането му в клиничната практика води до по-бърз клиничен ефект и намаляване на продължителността на хоспитализация.

Таблица 1. Скала на Westley за клинична оценка на тежестта на круп

Клинични симптоми	Тежест	Скор
1. Стридор	Липсва	0
	При покой при аускултация	1
	При покой от разстояние	2
2. Тираж	Липсва	0
	Лек	1
	Среден	2
	Тежък	3
3. Оксигенация	Нормална	0
	Намалена	1
	Силно намалена	2
4. Цианоза	Липсва	0
	При движение	4
	При покой	5
5. Нарушение на съзнанието	Нормално	0
	Променено	5

Лека степен – оценка 0-2; Средно тежка степен – оценка 3-5; Тежка степен – оценка над 6

Препоръчаният от авторите на Cochrane 2015 г. алгоритъм за терапевтично поведение при деца с круп е посочен в Схема 1.

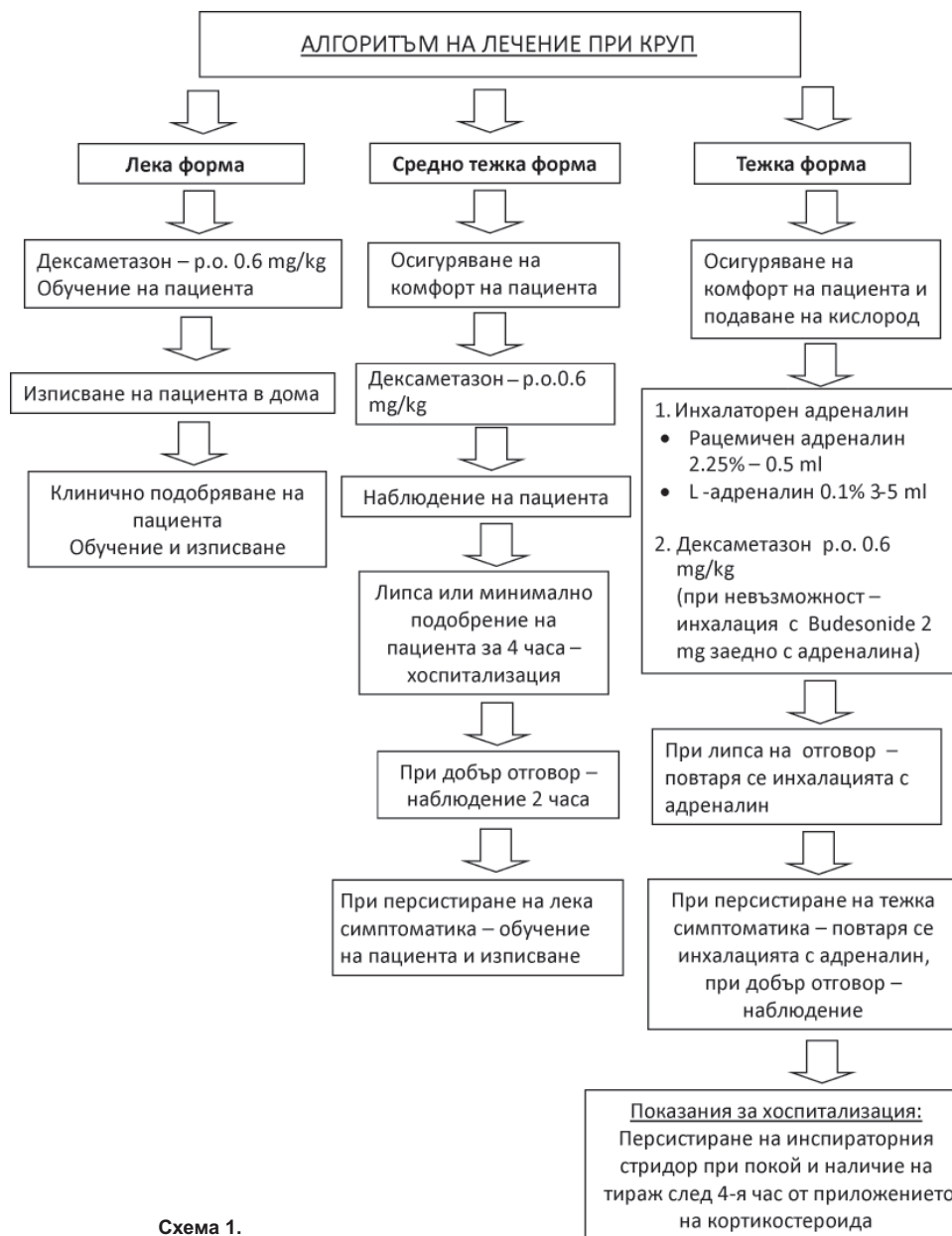


Схема 1.

Проведеният от Zhang (2005 г.) анализ относно безопасността на инхалаторното приложение на L-адреналин 0.1% при деца с остро възпаление на дихателните пътища включва седем клинични проучвания при 238 пациенти на възраст от 6 мес. до 6 год. Установено е, че L-адреналинът в доза от 3 до 5 ml е безопасен, с минимални дозозависими странични ефекти [24].

Един от най-често дискутираните странични ефекти е тахикардията. При инхалаторното при-

ложение на адреналин е отчетено покачване на сърдечната честота в рамките на първия час със 7 до 21 удара, което не е статистически значимо. Вазоконстриктивният и бронходилататорният ефект на адреналина подобряват вентилацията и белодробната перфузия. Това води до намаляване на хипоксемията, отговорна за изява на тахикардия и аритмия. Друг нежелан ефект е увеличаване стойността на кръвното налягане и бледост, дължащи се на  $\alpha$ 1-адренергичния му ефект. Та-

кива не се установяват в проведените клинични проучвания [5, 8,21].

Противопоказани за лечение с инхалаторен адреналин са деца с вродени сърдечни малформации (междукамерен дефект, тетралогия на Фало и пр.).

#### • Адреналин/плацебо

Три авторски колектива [7, 15, 16] съпоставят ефекта на инхалаторно приложения адреналин (L- или рацемичен адреналин) спрямо плацебо (0.9% NaCl). На 30 минута след инхалирането на адреналина се установява сигнификантно намаляване на тежестта на клиничната симптоматика, на 2 и 6 час такава разлика не се отчита поради известния бърз, но краткотраен ефект на действие на адреналина [1, 3]. Друг позитивен ефект е намаляване продължителността на хоспитализация. Липсва разлика в нивото на безопасност спрямо контролната група.

#### • Рацемичен/L-адреналин

При сравняване ефекта на двете форми на адреналин (L- или рацемичен), приложени ин-

халаторно, Waisman [21] не установява разлика на 30 мин по скалата на Westley. На 120 мин регистрира значително по-добър ефект при L-адреналин, свързан с по-продължителното му действие. Няма сигнификантна разлика в кардиоваскуларните прояви на двата медикамента.

#### • Инхалаторен адреналин/Дексаметазон

Съпоставен е ефектът на инхалаторния адреналин (L- или рацемичен) спрямо интрамускулното приложение на дексаметазон – 0,6 mg/kg [6, 7, 16, 21]. Отчетени са бързият ефект на инхалаторния адреналин до 30 минута от приложението му, и късният ефект на дексаметазона между 6-я и 12-я час. Затова при тежки форми на круп се препоръчва едновременното приложение и на двата медикамента. Синергичното им действие води до по-добър клиничен отговор, намаляване продължителността на хоспитализация, както и на риска от рехоспитализация.

Таблица 2

Автори, година	Пациенти	Групи	Резултати
1. Fernandez MA, 1993	66 пациенти, хоспитализирани за круп	1. Инхалаторен L-адреналин срещу плацебо (i.m.) 2. Инхалаторен физ. серум срещу плацебо (i.m.) 3. Инхалаторен физ. серум срещу дексаметазон (i.m.) 4. Инхалаторен L-адреналин срещу дексаметазон (i.m.)	Сигнификантно подобряване на клиничната симптоматика при инхалаторно приложение на L-адреналин
2. da Silva PS, 2012	96 пациенти постекстубационен стридор	Приложение на три дози L-адреналин 0.5, 2.5 и 5 ml Оценка на скората на 20, 40, 60 и 180 min	Сигнификантно клинично подобряване, което не е дозозависимо. При увеличаване на дозата на L-адреналин се увеличават честотата на страничните ефекти – СЧ и RR
3. Kuusela AL, 1988	72 деца, хоспитализирани за круп	1. Инхалаторен рацемичен/L-адреналин 2. Инхалаторен физиологичен серум 3. Дексаметазон i.m. 4. Плацебо i.m.	Сигнификантно подобряване на клиничната симптоматика при инхалаторно приложение на рацемичен или L-адреналин, както и на дексаметазон, като адреналинът е отговорен за бързия, а дексаметазонът за по-продължителния отговор
4. Kristjansson S, 1994 Двойносляпо плацебо-контролирано	54 деца (от 0.4 до 10.8 г.), хоспитализирани за круп	1. Инхалаторен рацемичен/L-адреналин 2. Инхалаторен физиологичен серум	Сигнификантно клинично подобряване на 30 мин след инхалацията с рацемичен или L-адреналин
5. Fitzgerald et al., 1996	66 деца (от 6 мес. до 6 год.), хоспитализирани за круп	1. Инхалаторен рацемичен/L-адреналин – 4 ml 2. Инхалаторен budesonide 0.05% 4 ml единична доза	Сигнификантно клинично подобряване след инхалацията с рацемичен или L-адреналин и инхалаторен budesonide, като липсва разлика в степента на клиничното подобрене и безопасността
6. Waisman et al., 1992	31 деца (от 6 мес. до 6 год.), хоспитализирани за круп	1. Инхалаторен L-адреналин 5 ml 2. Инхалаторен рацемичен адреналин 2.25% 0.5 ml разреден с 4.5 ml физиологичен разтвор	Липсва разлика в степента на клиничното подобрене и безопасността от инхалаторното лечение с рацемичен или L-адреналин

### ДОЗИРОВКА

В литературата се цитират различни дози за инхалаторно приложение на адреналин. За рацемичния адреналин 2.25% тя е 0.05 ml/kg, а за адреналин 0.1% – 3 до 5 ml, разреден или не с физиологичен разтвор [9, 15]. При необходимост дозата може да се повтори на всеки час и за двата медикамента.

При съпоставяне на три дозови режима на инхалаторно приложение L-адреналин – 0.5 ml, 3 ml и 5 ml, при 96 пациенти с постекстубационен стридор Da Silva [5] установява, че клиничното подобрение не е дозозависимо. Увеличаването на дозата на L-адреналина води само до нарастване честотата на страничните ефекти – тахикардия, аритмия и повишаване на стойностите на кръвното налягане. Въз основа на тези данни авторите препоръчват използването на доза 3 ml за адреналин 0.1%, при която ефектът е оптимален и рискът за странични прояви е минимален.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитираните международни клинични проучвания потвърждават ефективността и клиничната безопасност на инхалаторния адреналин в педиатричната практика. Инхалаторното приложение на адреналин 0.1% е безопасно, с минимални странични ефекти, които не са статистически значими. Той води до бърз клиничен отговор до 30 мин. Продължителността му на действие е до 2 часа, поради което при необходимост може да се повтори. Препоръчително е лечението да се провежда под мониторен контрол. При тежките форми на круп е необходимо комбинирано лечение с глюкокортикостероиди за осигуряване на продължителен терапевтичен ефект. При съпоставка на ефекта и нивото на безопасност между L- и рацемичен адреналин не се установяват различия.

Въз основа на тези доказателства препоръчваме инхалаторното приложение на адреналин 0.1% при деца със среднотежка до тежка форма на круп в клиничната практика.

### Библиография

1. Ванас, S, Palcieevski G, Roziemanici V, Ahel V. Administration of nebulized L-epinephrine in children with croup. *Medicina* 2005;41(3):242.
2. Bjornson, C, Russell KF, Vandermeer B. et al. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2.
3. Corkey, C, Barker G, Edmonds J. et al. Radiographic tracheal diameter measurements in acute infectious croup: an objective scoring system. *Critical Care Medicine* 1981;9:587-90.
4. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. 2015.
5. da Silva, PSL, Fonseca MCM, Iglesias SBO, et al. Nebulized 0.5, 2.5 and 5 ml L-epinephrine for post-extubation

6. de Benedictis, FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012;185(1):12-23.
7. Fernandez, MA, Gonzalez SE, Etxefarria RI. et al. Randomized double-blind study of treatment of croup with adrenaline and/or dexamethasone in children. *Anales Espanoles de Pediatria* 1993;38(1): 29-32.
8. Fitzgerald, D, Mellis C, Johnson M, et al. Nebulized budesonide is as effective as adrenaline in moderately severe croup. *Pediatrics* 1996;97(5):722-5.
9. Fogel, JM, Berg IJ, Gerber MA, Sherter CB. Racemic epinephrine in the treatment of croup: nebulization alone versus nebulization with intermittent positive pressure breathing. *Journal of Pediatrics* 1982;101(6):1028-31.
10. Fogel, JM, Berg IJ, Gerber MA, Sherter CB. Efficacy in racemic epinephrine in croup – reply. *Journal of Pediatrics* 1983;103(4):662.
11. Gardner, HG, Powell KR, Roden VJ, Cherry JD. The evaluation of racemic epinephrine in the treatment of infectious croup. *Pediatrics* 1973;52(1):52-5.
12. Husby, S, Agertoft L, Mortensen S, Pedersen D. Treatment of croup with nebulised steroid (budesonide): a double blind, placebo-controlled study. *Archives of Disease in Childhood* 1993;68:352-5.
13. Jones, JS, Hendricks J. Racemic epinephrine in the treatment of laryngotracheitis: can relapse be prevented? *American Journal of Emergency Medicine* 1996;14(1):104-6.
14. Johnson, D, Jacobson S, Edney P, et al. A comparison of nebulized budesonide, intramuscular dexamethasone, and placebo for moderately severe croup. *New England Journal of Medicine* 1998;339 (8):498-503.
15. 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 Paediatrica* 1994;83(11):1156-60.
16. Kuusela, AL, Vesikari T. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone and racemic epinephrine in the treatment of croup. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1988;77(1):99-104.
17. Ledwith, CA, Shea LM, Mauro RD. Safety and efficacy of nebulized racemic epinephrine in conjunction with oral dexamethasone and mist in the outpatient treatment of croup. *Ann. Emerg. Med.* 1995;25(3):331-7.
18. Osmond, M. Croup. In: *Clinical Evidence Pediatrics* London, BMJ, Publishing Group, 2002;8:71-80.
19. Preutthipan, A, Poomthavorn P, Sumanapisan A, et al. A prospective, randomized double-blind study in children comparing two doses of nebulized L-epinephrine in postintubation croup. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2005;88(4): 508-12.
20. Remington, S, Meakin G. Nebulized adrenaline 1-1000 in the treatment of croup. *Anaesthesia* 1986;41(9):923-6.
21. 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 (2) : 302-6.
22. Westley, C, Ross C, Brooks J. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. *American Journal of Diseases of Children* 1978;132:484-7.
23. Zach, M. Simple nebulization of racemic epinephrine in the treatment of acute laryngitis (croup). *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1981;129(3):168-70.
24. Zhang, L., Sanguebsche L. The safety of nebulization with 3 to 5 ml of adrenaline (1:1000) in children: an evidence based review; *Jornal de Pediatria* 2005.