Zapalenie oskrzelików – trudności diagnostyczno– –terapeutyczne u pacjentów pediatrycznych

Iwona Kowalska¹, Radosław Skubiszewski², Magdalena Kowalska³, Adrian Kowalski⁴, Alicja Nowaczyk³

¹ Wojewódzki Szpital Dziecięcy im. Józefa Brudzińskiego w Bydgoszczy, ul. Jana Karola Chodkiewicza 44, 85–667 Bydgoszcz, Polska

² Wojewódzki Szpital Zespolony im. Ludwika Rydygiera w Toruniu, Polska

³ Katedra Chemii Organicznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

⁴ II Klinika Psychiatrii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014–8261 (print); ISSN 2544–8552 (on-line)

Bronchiolitis – diagnostic and therapeutic difficulties in pediatric patients

Acute bronchiolitis is an infectious disease of the lower respiratory tract of viral etiology. The main etiological factor is respiratory syncytial virus (RSV). It occurs most often in children under the age of two due to the immaturity of the immune system and the narrow opening of the airways. It is characterized by acute inflammation, edema, necrosis, exfoliation of the epithelial cell lining at the end of the respiratory tract, as well as increased mucus production. It usually begins with a mild infection of the nasal mucosa or is preceded by contact with the patient. The main symptoms of acute bronchiolitis include: rhinitis, coughing, wheezing, activation of additional respiratory muscles, tachypnoea and auscultation over the lung fields and creaks. Diagnosis and assessment of the severity of the disease are based on the patient history and clinical picture. A correct diagnosis should be made due to the similarity of the clinical picture of pneumonia and bronchitis before treatment. It is not advisable to perform routine additional tests because they do not contribute much to the diagnosis and assessment of the prognosis. Treatment is symptomatic, it consists primarily of irrigation and oxygen therapy. Nevertheless, the course of the disease can be very serious. For this reason, selected groups of antibacterial, antiviral, glucocorticosteroid, alpha- and beta-adrenergic drugs are often used. In this study, a preliminary analysis of safety of selected substances belonging to the above mentioned groups of drugs was performed using in silico calculation methods. The results obtained have been confirmed in the literature data – they may have toxic effects on some organs. Therefore, they should only be used if necessary. However, it has to be remembered that the most significant prophylaxis plays an important role, consisting in the administration of a monoclonal antibody directed against RSV. Immunoglobulin is administered to patients with the highest risk of bronchitis. But, it should be remembered that it will not decrease the severity of the disease.

Keywords: Acute bronchiolitis, respiratory syncytial virus, Palivizumab.

Adres do korespondencji

Alicja Nowaczyk, Katedra Chemii Organicznej,
Collegium Medicum w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
ul. dr. A. Jurasza 2, 85–094 Bydgoszcz, Polska,
e-mail: alicja@cm.umk.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.02.12

Zaakceptowano: 2020.02.24

Opublikowano on line: 2020.02.15

DOI

10.32383/farmpol/118862

ORCID

Iwona Kowalska (ORCID iD: 0000–0003–3940–7409)

Radosław Skubiszewski (ORCID iD: 0000–0002–3014–6823)

Magdalena Kowalska (ORCID iD: 0000–0001–7950–5543)

Adrian Kowalski (ORCID iD: 0000–0002–4730–877X)

Alicja Nowaczyk (ORCID iD: 0000–0003–4945–2369)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,
na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Epidemiologia

Zapalenie oskrzelików jest jednym z najczęstszych zakażeń dolnych dróg oddechowych w populacji niemowlęcej. W polskim piśmiennictwie brakuje rzetelnych danych na temat zapadalności na tę jednostkę chorobową. Wg danych amerykańskich blisko 800 tys. dzieci w USA (ok. 20% całej populacji) rocznie wymaga ambulatoryjnej opieki medycznej ze względu na zachorowalność na infekcje dróg oddechowych wywołane RSV (ang. *Respiratory Syncytial Virus*) [1].

Istotnie wyższa zachorowalność na zapalenie oskrzelików występuje wśród pacjentów do ukończenia 1 roku życia (18–32%, głównie w pierwszych 6 miesiącach życia), w 2 roku życia odpowiednio 9–17% [2].

Zapalenie oskrzelików odpowiada za największą liczbę hospitalizacji niemowląt w oddziałach pediatrycznych (20–40% wszystkich hospitalizacji) [3]. Wg światowych danych infekcje RSV odpowiadają za wysoką liczbę zgonów wśród dzieci w wieku niemowlęcym i poniemowlęcym. Szacuje się, że w roku 2005 wirus RSV przyczynił się do śmierci od 66 do 199 tys. dzieci do ukończenia 5 roku życia na całym świecie [4]. Pomimo globalnych szacunków, w USA notuje się mniej niż 100 przypadków zgonów dzieci wywołanych niewydolnością oddechową w przebiegu zapalenia oskrzelików o etiologii RSV [5]. Natomiast brytyjskie badania wskazują na istotny spadek umieralności niemowląt w przebiegu zapalenia oskrzelików z 21,5% na 100 tys. przypadków w roku 1979 do poziomu 1,8 na 100 tys. w 2000 r. [6].

Patofizjologia

Postęp w diagnostyce molekularnej w istotny sposób przyczynił się do identyfikacji czynników wywołujących ostre zapalenie oskrzelików. Rozpoznano wiele grup wirusów odpowiadających za zachorowalność na tę chorobę. Bez względu na położenie geograficzne, RSV odpowiada za największą liczbę hospitalizacji (50–80%) spowodowanych ostrym zapaleniem oskrzelików [7, 8]. Drugim najczęściej wykrywanym patogenem są rinowirusy (*Rhino Virus*, RV). W tabeli 1 przedstawiono dane dotyczące najczęściej wykrywanych wirusów wśród hospitalizowanych niemowląt z zapaleniem oskrzelików [9].

Obraz kliniczny infekcji wywołanej przez powyższe patogeny nie różni się od siebie zasadniczo. W dotychczas przeprowadzonych badaniach porównawczych zaobserwowano jednak pewne różnice w czasie hospitalizacji pacjentów ze zdiagnozowanym zapaleniem oskrzelików w stosunku do czynników, które je powodują. Zaobserwowano, że

zakażenia wywołane przez RV spowodowały krótszy okres hospitalizacji niż te spowodowane przez RSV [9, 10]. Inne badania wykazały, że na wydłużenie czasu hospitalizacji pacjentów oraz cięższy przebieg stanu zapalnego może wpływać zakażenie więcej niż jednym wirusem [10–12]. Współzakażenie dwoma rodzajami wirusów jest zgłaszane w 20–30% przypadków [10]. Istnieją również doniesienia sugerujące, że jednoczesne zakażenie dwoma lub większą liczbą patogenów nie jest związane z ciężkością i czasem trwania choroby [13, 14].

Dokładna identyfikacja czynników etiologicznych zakażeń dróg oddechowych jest możliwa dzięki rozwojowi technik molekularnych. Diagnostyka medyczna wykorzystuje metody amplifikacji kwasu nukleinowego. Zastosowane badania pozwalają wykryć obecność patogennych wirusów w wydzielinie oskrzelowej u 30% bezobjawowych pacjentów. Niemniej nie jest jasne, czy są to szczepy o niskim potencjale chorobotwórczym, wynikającym na przykład z wczesnego okresu inkubacji wirusa, czy szczepów pozostawionych po poprzedniej chorobie [15–17].

Obraz kliniczny

Ostre zapalenie oskrzelików poprzedza 2–3 dniowy okres prodromalny. Objawowo jest to łagodne zapalenie górnych dróg oddechowych – nieżyt nosa, suchy kaszel, gorączka o różnym nasileniu, zmniejszenie apetytu [18–21]. Następnie u części dzieci mogą pojawić się: świszczący oddech (*wheezing*), duszność wydechu, tachypnoe, tachykardia, zwiększony wysiłek oddechowy [22–25]. Przedłużający się suchy kaszel nie jest wyrazem utrzymującego się zakażenia, a jedynie powolnej regeneracji uszkodzonych przez drobno-ustroje struktur. Bódcze takie jak: zimne, ciepłe, wilgotne lub zanieczyszczone powietrze, powodują napady nieproduktywnego kaszlu [23]. Chorobie może towarzyszyć również zapalenie ucha

Tabela 1. Najczęściej wykrywane czynniki etiologiczne zapalenia oskrzelików u dzieci.

Table 1. The most frequently detected etiological factors of bronchiolitis in children.

Czynnik etiologiczny	Częstość występowania (%)
Respiratory Syncytial Virus (RSV)	50–80
Rhinovirus	5–25
Parainfluenza Virus	5–25
Metapneumovirus (hMPV)	5–10
Coronavirus	5–10
Adenovirus	5–10
Influenza virus	1–5
Enterovirus	1–5

środkowego (50–60%) oraz zapalenie spojówek [3, 21]. U większości pacjentów objawy są łagodne i trwają 7–10 dni [20]. Jednak u niektórych obserwuje się szybkie pogarszanie stanu ogólnego do niewydolności oddechowej włącznie, wymagające hospitalizacji.

Ciężki przebieg jest związany z przewlekłym utrzymywaniem się zwiększonego wysiłku oddechowego, co w połączeniu z tachypnoe i zmniejszoną drożnością nosa, utrudnia przyjmowanie pokarmów i płynów. Dlatego też pojawia się zwiększone ryzyko aspiracji. Początkowo dziecko może być niespokojne. Następnie na skutek wyczerpania nadmiernym wysiłkiem oddechowym staje się apatyczne, sennie [2, 3]. Może również wystąpić postępowanie, sinica, bladeść powłok skórnych. U 3–20% dzieci wymagających hospitalizacji obserwuje się bezdechy. Zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji powodują hipokseję. Hiperkapnia pojawia się dopiero po znacznym spadku wentylacji pęcherzykowej, zazwyczaj, gdy liczba oddechów przekracza 60/min [2].

Najważniejszymi parametrami klinicznymi, pozwalającymi ocenić ciężkość choroby oraz jej monitorowanie są: częstość oddechów, wysiłek oddechowy, nasilenie świstów, wysycenie krwi tętniczej tlenem. Jednak żaden z nich nie ma wartości prognostycznej [3, 16, 21].

W badaniu przedmiotowym u dziecka z zapaleniem oskrzelików można stwierdzić objawy niezytu nosa, zaczerwienienie gardła, tachypnoe, postępowanie wydechowe, uruchomienie dodatkowych mięśni oddechowych, wydechowe ustawianie klatki piersiowej, wheezing. Osluchowo nad polami płucnymi – szmer pęcherzykowy z wydłużoną fazą wydechu świsty, fureczenia, rzęzenia drobno-bańkowe, w skrajnych przypadkach ściszenie szmeru pęcherzykowego („cisza nad płucami”). Odgłos opukowy jest nadmiernie jawny. Podczas palpacyjnego badania brzucha wątroba i śledziona mogą wydawać się powiększone, ze względu na

zepchnięcie w dół tych narządów przez rozdęte płuca.

Hospitalizacja

Od 10 do 15% dzieci chorujących na zapalenie oskrzelików wymaga hospitalizacji, z czego 1–5% na Oddziale Intensywnej Terapii (OIT) [19, 23]. Są to głównie dzieci z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, które jest największe w populacji noworodków/niemowląt urodzonych przedwcześnie z ekstremalnie małą i bardzo małą masą ciała (ELBV, VLBW), z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD), hemodynamicznie istotnymi wadami serca [24, 25, 26, 27] oraz z cechami nasilonej obturacji.

Decyzję o przyjęciu dziecka do szpitala należy podjąć jak najszybciej, w przypadku wcześniaków urodzonych do 35 tygodnia wieku płodowego oraz dzieci przed ukończeniem trzeciego miesiąca życia (wg SIGN) [3]. Do czynników zwiększających ryzyko hospitalizacji należą również: płeć męska, brak karmienia piersią, niski status socjoekonomiczny, zagęszczenie mieszkańców, kontakt z innymi dziećmi (żłobki), ekspozycja na dym tytoniowy.

Rozpoznanie

Rozpoznawanie zapalenia oskrzelików ustala się na podstawie obrazu klinicznego, należy kierować się wywiadem oraz badaniem przedmiotowym [28, 29]. Badania laboratoryjne i radiologiczne nie powinny być rutynowo wykonywane dla potwierdzenia diagnozy. W każdym przypadku trzeba wziąć pod uwagę czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu choroby (tabela 2) [30–32]. Objawy choroby mają charakter postępujący, dlatego badanie przedmiotowe pacjenta należy powtarzać, szczególnie u chorych z czynnikami ryzyka.

Przy ustalaniu rozpoznania należy stosować pomiar wysycenia krwi tlenem, gdyż jego obniżenie jest jednym z czynników oceny ciężkości przebiegu choroby. Pomiar saturacji metodą pulsoksymetrii może pomóc również w wykryciu hipoksemii niewidocznej w badaniu lekarskim [28, 30, 32].

Dotychczasowe zalecenia wskazują na brak konieczności rutynowego wykonywania badań laboratoryjnych, gdyż nie mają one istotnego wpływu na przebieg i długość hospitalizacji w zapaleniu oskrzelików, a powodują zwiększenie kosztu opieki [28, 30]. Badania laboratoryjne, takie jak morfologia krwi i CRP, należy wykonać w sytuacji, gdy podejrzewane jest wtórne nadkażenie bakteryjne. U dzieci wykazujących trudności w karmieniu oraz cechy odwodnienia korzystne może być oznaczenie jonogramu, a u pacjentów z ciężką dusznością badanie gazometryczne [28].

Tabela 2. Wskazania do hospitalizacji w przebiegu zapalenia oskrzelików (wg SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)).

Table 2. Indications for hospitalization in the course of bronchiolitis (according to SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)).

Wystąpienie dowolnego z objawów:
• Częstość oddechów >70/min   • Wciąganie międzyżebry, dołka jarzmowego   • Poruszanie skrzydełkami nosa, postępowanie   • Saturacja <94%   • Sinica   • Osłabienie łąknienia (< 50% dawki dobowej) lub odwodnienie   • Patologiczna senność   • Bezdechy   • Niepewne rozpoznanie (np. zapalenie płuc)   • Wiek <6 m.ż.   • Niemożność zapewnienia opieki przez opiekunów

W zapaleniu oskrzelików nie ma potrzeby identyfikacji patogenu u każdego chorego, gdyż znajomość czynnika etiologicznego nie wpływa na sposób leczenia pacjenta. Po potwierdzeniu wirusowego pochodzenia choroby, można zmniejszyć częstość stosowania antybiotyków, które nie powinny być rutynowo podawane w tej jednostce chorobowej [29]. Identyfikacja wirusa RS może również odgrywać rolę w podjęciu decyzji o izolacji pacjentów. Przyczynia się to do ograniczenia szerzenia infekcji w szpitalach. Testy w kierunku obecności wirusa RS powinny być wykonywane u dzieci otrzymujących profilaktykę RSV. W przypadku dodatniego wyniku, profilaktyka powinna zostać przerwana, ze względu na niskie ryzyko zakażenia wirusem RS w tym samym sezonie zachorowań.

Wskazaniem do diagnostyki obrazowej jest podejrzenie innego rozpoznania, głównie zapalenia płuc lub brak poprawy klinicznej, utrzymywanie się znacznego nasilenia objawów. W zdjęciu RTG klatki piersiowej widoczne są najczęściej cechy rozdęcia (rycina 1). W celu różnicowania zapalenia oskrzelików z zapaleniem płuc przydatne może być także badanie ultrasonograficzne [20].

Różnicowanie i powikłania

W pierwszej kolejności należy odróżnić zapalenie oskrzeli od zapalenia płuc i obturacyjnego zapalenia oskrzeli, ponieważ obraz kliniczny wyżej wymienionych chorób może być podobny. Do najczęstszych powikłań związanych z ostrą fazą choroby zaliczamy: ostre zapalenie ucha środkowego oraz zapalenie płuc [3, 22]. W przypadku nawracających epizodów duszności trzeba pamiętać o poinfekcyjnej nadreaktywności oskrzeli, które może utrzymywać się do kilku miesięcy po zachorowaniu, a także o innych przyczynach świszczącego oddechu u najmłodszych pacjentów [3, 23, 32].

Leczenie

Najważniejszymi czynnikami w leczeniu zapalenia oskrzelików u niemowląt jest utrzymywanie drożności dróg oddechowych. Bardzo istotna jest także zmiana nawyków żywieniowych, polegająca na karmieniu małymi porcjami. Postępowanie to jest szczególnie zalecane dla najmłodszych pacjentów (poniżej 3 miesiąca życia) [30, 33]. Najnowsze wytyczne wskazują, że postępowanie wstępne leczenia zapalenia oskrzelików obejmuje nawadnianie oraz tlenoterapię.

Aktualne metody bazują również na podawaniu glikokortykosteroidów, broncholityków oraz leków przeciwwirusowych i przeciwbakteryjnych. Wzory chemiczne stosowanych leków przedstawiono na rycinie 2.

Rycina 1. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej dziecka chorującego na zapalenie oskrzelików [22].

Figure 1. X-ray of the chest of a child suffering from bronchiolitis [22].

Nawadnianie

Przyczyną odwodnienia u niemowląt jest najczęściej wydzielina zalegająca w drogach oddechowych, gorączka oraz zmniejszone laktowanie [3, 22]. W takiej sytuacji wskazane jest dożylne nawadnianie oraz żywienie pozajelitowe. Niemniej jednak zaleca się, aby nienaturalny sposób dostarczania pokarmu i nawadnianie trwało jak najkrócej, do czasu poprawienia stanu zdrowia chorego [20].

Tlenoterapia

Objawem charakterystycznym zapalenia oskrzelików jest hipoksemia. Wspomaganie oddechu jest zalecane u dzieci mających trudności oddechowe [20]. Tlen powinien być podawany przez kaniule donosowe bądź maski twarzowe w dawce 2–12 l/min [28, 33]. W Wielkiej Brytanii powszechnie podaje się tlen do osiągnięcia saturacji na poziomie 92–95%, natomiast Amerykańska Akademia Pediatryczna podaje, że saturacja powinna wynosić 90% [6, 10]. Decyzja o wdrożeniu i czasie trwania tlenoterapii uzależniona jest od całościowego obrazu klinicznego pacjenta. Jeżeli nie jest widoczna poprawa, zaleca się przeprowadzenie leczenia ciągłym dodatnim ciśnieniem oddechowym.

Inhalacje

Niebagatelnym problemem pacjentów borykających się z problemem zapalenia oskrzelików jest zaleganie gęstego śluzu w drogach oddechowych. Wyeliminowanie tego objawu jest możliwe

Deksametazon

Salbutamol

Amoksylicyna

Rybawiryna

Rycina 2. Struktury chemiczne leków stosowanych w leczeniu zapalenia oskrzelików.

Figure 2. Chemical structures of drugs used to treat bronchiolitis.

poprzez zastosowanie 0,9% roztworu NaCl. Badania pokazują, że inhalacje ww. preparatem zwiększają usuwanie śluzu z oskrzeli. Prowadzone są badania dotyczące stosowania hipertonicznej soli (3–5%). Do tej pory nie osiągnięto zadowalających efektów terapeutycznych po podaniu samej stężonej soli. W oparciu o aktualne dowody musi być ona połączona z lekiem rozszerzającym oskrzela, w celu zapobiegnięcia skurczu oskrzeli [34]. Takie leczenie przeprowadza się u dzieci hospitalizowanych.

Terapia glikokortykosteroidami

Deksametazon należy do grupy leków o silnym i długotrwałym działaniu przeciwzapalnym. Badania obejmujące czas trwania hospitalizacji pacjentów ujawniły, że podawanie ww. glikokortykosteroidu nie wpływa korzystnie na stan zdrowia dzieci z zapaleniem oskrzelików [35]. Niemniej jednak jedno z badań wykazało, że u dzieci w stanie krytycznym podawanie deksametazonu (0,15 mg/kg, co 6 godzin przez 48 h) wywiera korzystny wpływ na zdrowie pacjenta [36]. Jednakże zbyt niska liczebność grupy badawczej podważa wiążący charakter uzyskanych danych. Inne

dane donoszą, że podawanie glikokortykosteroidów nie redukuje częstości zachorowań na zapalenie oskrzelików [20].

Przeprowadzone badania [36] sugerują, że możliwymi działaniami niepożądanymi, wynikającymi ze stosowania w terapii zapalenia oskrzelików, może być glukozuria. U nielicznej grupy pacjentów pojawiła się również krew utajona w kale. Niemniej badane grupy pacjentów były zbyt małe, aby można było uznać te dane za wiążące.

Leki beta-adrenergiczne

Uzyskane wyniki badań farmakologicznych sugerują, że leki β -adrenergiczne (np. salbutamol i adrenalina) mogą redukować objawy choroby. Adrenalina i salbutamol powodują rozszerzenie oskrzeli poprzez pobudzenie receptorów β -adrenergicznych w mięśniach gładkich oskrzeli. Dodatkowo adrenalina wykazuje działanie α -adrenergiczne, przez co wywołuje skurcz naczyń krwionośnych. Działanie to jest wykorzystywane w udrożnieniu przewodów nosowych. Salbutamol stosowany jest w dawce 0,1 mg/kg m.c. Nie jest on jednak rekomendowany jako lek pierwszego wyboru. Terapię adrenaliną można

zastosować w wyjątkowych sytuacjach, tylko u pacjentów znajdujących się na oddziałach intensywnej terapii [20]. Terapię tymi lekami zaleca się u dzieci z ciężkimi objawami zapalenia oskrzelików. Nie jest zalecane rutynowe leczenie ww. środkami ze względu na możliwe działania niepożądane występujące po ich stosowaniu (np. zwiększenie siły i częstości skurczów serca po zastosowaniu adrenaliny).

Antybiotykoterapia

Stosowanie leków przeciwbakteryjnych w zapaleniu oskrzelików jest wskazane u pacjentów z podejrzeniem bakteryjnego zakażenia ucha środkowego lub zapalenia płuc [20]. Amoksycylina w dawce 80–90 mg/kg m.c. podawana przez 7–10 dni jest rekomendowanym lekiem u dzieci poniżej 6 miesiąca życia. Starsi pacjenci (> 6 miesiąca życia do 2 lat) powinni zostać poddani antybiotykoterapii tylko wtedy, kiedy istnieje duże prawdopodobieństwo rozpoznania zakażenia bakteryjnego. Niepowikłane zapalenia oskrzelików nie wymagają leczenia antybiotykiem. Niebagatelnym problemem są działania niepożądane, jakie mogą występować po stosowaniu amoksycyliny, np. ostry zespół wienicowy w przebiegu reakcji alergicznej. Z tego względu należy unikać rutynowego jej stosowania. Ponadto, nieuzasadnione podawanie leków z tej grupy może indukować procesy antybiotykooporności [20].

Leki przeciwwirusowe

Przeprowadzono badania mające na celu ocenę słuszności stosowania rybawiryny w zapaleniu oskrzelików o etiologii RSV. Rybawiryna jest lekiem należącym do grupy analogów nukleozydowych, który wykazuje szerokie działanie przeciw wirusom DNA i RNA. Efekty stosowania ww. leku są niejednoznaczne, dlatego obecnie nie zaleca się jego rutynowego stosowania [22, 23]. Jednak w przypadku ciężkiego przebiegu zapalenia oskrzelików lub u pacjentów, u których inne sposoby leczenia nie są wystarczająco skuteczne można rozważyć stosowanie rybawiryny.

Fizjoterapia

Jednym z najbardziej uciążliwych objawów u dzieci chorujących na zapalenie oskrzelików są trudności z oddychaniem, będące wynikiem zalegania gęstej wydzieliny w drogach oddechowych. Odsysanie wydzieliny z nosa stosowane u noworodków ułatwia oddychanie, a tym samym polepsza jakość snu [21]. Zabieg ten może prowadzić do uszkodzenia błony śluzowej nosa, krwawienia, co powoduje wydłużenie pobytu w szpitalu. Dlatego najnowsze wytyczne amerykańskie i kanadyjskie nie zalecają tego typu zabiegów.

Ocena toksyczności leków używanych w terapii

Podawanie leków pacjentom, szczególnie najmłodszym, bardzo często wiąże się z występowaniem działań niepożądanych. Aby jak najszybciej oraz najdokładniej przewidzieć, do jakich powikłań może dojść po zastosowaniu środka leczniczego, powstało wiele programów komputerowych, bazujących na metodach chemii obliczeniowej. Pozwalają one na wstępną ocenę zachowania się cząsteczki w organizmie. Do najpowszechniej stosowanych należą takie programy jak OSIRIS DataWarrior, AdmetSAR czy ProTOX II [37].

Na podstawie struktury chemicznej leków używanych w terapii zapalenia oskrzelików przeprowadzono analizę bezpieczeństwa ich stosowania. W tym celu za pomocą oprogramowania ProTOX II wyznaczono profil bezpieczeństwa farmakologicznego leków stosowanych w tej terapii, tj.: amoksycyliny, salbutamolu, rybawiryny oraz deksametazonu. Następnie przeprowadzono analizę porównawczą wyników otrzymanych dla ww. leków i średnimi wartościami prawdopodobieństwa braku aktywności dla substancji w rozważanym konkretnym modelu/klasie toksyczności cząsteczek. Dane zestawiono na **rycynie 3**.

Uzyskane dane wskazują, że wszystkie stosowane w zapaleniu oskrzelików leki wykazują wyższe prawdopodobieństwo cytotoxyczności w porównaniu do wartości wzorcowych. Analiza pozostałych parametrów dla amoksycyliny i salbutamolu dowodzi, że leki te cechują się wysokim bezpieczeństwem stosowania (**rycina 3**). Dane piśmiennicze donoszą, że zarówno amoksycylina, jak i salbutamol są z powodzeniem stosowane u dzieci z zapaleniem oskrzelików. Zaobserwowano, że krótkotrwałe podawanie tych leków w odpowiednio dostosowanych dawkach nie powinno wywoływać ciężkich działań niepożądanych [38, 39]. Według uzyskanych wartości, stosowanie rybawiryny oraz deksametazonu może wykazywać działanie toksyczne na niektóre narządy. Według przeprowadzonych analiz *in silico*, deksametazon wchodzi w interakcję z receptorem androgenowym. Drugim działaniem toksycznym jest wysokie prawdopodobieństwo immunotoksyczności. Otrzymane wyniki znajdują potwierdzenie w przeprowadzonych badaniach eksperymentalnych: deksametazon w wysokich dawkach może wykazywać ww. działania [40]. Rybawiryna natomiast okazała się najmniej bezpiecznym lekiem. Na podstawie otrzymanych danych *in silico*, posiada ona wysokie prawdopodobieństwo nowotworzenia oraz hamuje białko supresorowe guza (p53), przez co może zaburzać szlaki naprawy DNA oraz cykl komórkowy. Ponadto, dane otrzymane metodami

Rycina 3. Ocena bezpieczeństwa stosowania leków wykorzystywanych w terapii zapalenia oskrzelików. Za pomocą znaczników wyróżniono większe prawdopodobieństwo toksyczności badanych molekuł w porównaniu z wzorcowymi substancjami.

Figure 3. Safety assessment of drugs used in the treatment of bronchiolitis. The markers indicate a higher probability of toxicity of the tested molecules in comparison with reference substances.

chemii obliczeniowej wskazują, że stosowanie rybawiryny może być powodem uszkodzenia komórek wątrobowych. Niemniej liczne doniesienia literaturowe dowodzą, że działanie hepatotoksyczne ww. leku jest jedynie niebezpieczne dla osób z marskością wątroby [41].

Profilaktyka

Zapobieganie hospitalizacji dzieci chorych na zapalenie oskrzelików jest możliwe przy zastosowaniu paliwizumabu. W 1998 r. FDA zatwierdziło użycie ww. przeciwciała monoklonalnego, skierowanego przeciwko wirusowi RSV, do profilaktycznego stosowania u niemowląt z wysokim ryzykiem zakażenia. Obecnie podanie immunoglobuliny stosuje się u pacjentów najbardziej narażonych na występowanie zapalenia oskrzelików, tj. u wcześniaków z hemodynamicznie istotną wadą serca lub dysplazją oskrzelowo-płucną. Do tej pory nie ma wystarczających danych wskazujących na słusność stosowania paliwizumabu u dzieci z innymi schorzeniami (np. mukowiscydozą lub dzieci z zespołem Downa) [21].

Ministerstwo Zdrowia RP prowadzi program „Profilaktyka zakażenia wirusem RS”. Do programu mogą przystąpić niemowlęta, które w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyły 1 r.ż. oraz zostały urodzone przed 28 tygodniem ciąży lub są chore na dysplazję oskrzelowo-płucną. W 2018 r. Ministerstwo Zdrowia opublikowało nowe wytyczne, że dzieci urodzone w wieku ciążowym 29–32 tygodni, jeśli nie mają jeszcze sześciu miesięcy, kiedy zaczyna się sezon RS, mogą również wziąć udział w programie.

Terapia polega na domięśniowym podaniu 5 dawek paliwizumabu (15 mg/kg/dawkę/miesiąc) w sezonie zakażeń RS (od 1 listopada do 30 kwietnia) [21].

Stosowanie paliwizumabu nie wpływa na zmniejszenie ciężkości przebiegu zakażenia. Należy również podkreślić, że terapia paliwizumabem jest kosztowna, dlatego nie zaobserwowano korzyści finansowej wprowadzenia profilaktyki. Wskazaniem jest prowadzenie badań nad opracowaniem nowej, tańszej, ale równie mało toksycznej metody zapobiegania zakażeniom. Niemniej dane pochodzące ze

Stanów Zjednoczonych potwierdzają słuszność stosowania palivizumabu, bowiem on liczbę hospitalizacji pacjentów zakażonych wirusem RSV [22].

Wnioski

Terapia zapalenia oskrzelików u dzieci opiera się przede wszystkim na leczeniu wspomagającym. Badania pokazują, że żadna stosowana terapia nie powoduje znacznego skrócenia czasu trwania choroby ani ustąpienia objawów [9, 28]. Badania bezpieczeństwa stosowania przeprowadzone *in silico* wskazują, że leki te mogą wykazywać działanie toksyczne na niektóre narządy. Z tego względu, tak jak już wcześniej wspomniano, stosowanie ich w zapaleniu oskrzelików zostało ograniczone tylko do najcięższych przypadków.

Piśmiennictwo

- Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of RSV infection in young children. *N Engl J Med*. 2009; 360: 588–598.
- Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months. *Pediatrics*. 2013; 132(2): e341–e348.
- Mazurek H. Zakażenia układu oddechowego u dzieci. Medical Tribune Polska, Warszawa 2014, 110–113.
- Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fisher–Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997–2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 5–9.
- Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J Epidemiol Community Health*. 2005; 59: 586–590.
- Panickar JR, Dodd SR, Smyth RL, Couriel JM. Trends in deaths from respiratory illness in children in England and Wales from 1968 to 2000. *Thorax*. 2005; 60:1035–1038.
- Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer–Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997–2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 5–9.
- Choi J, Lee GL. Common pediatric respiratory emergencies. *Emerg Med. Clin North Am*. 2012; 30: 529–563.
- Meissner H. Viral Bronchiolitis in Children. *New England Journal of Medicine*. 2016; 374(1): 62–72.
- Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166: 700–706.
- Hasegawa K, Mansbach JM, Teach SJ, et al. Multicenter study of viral etiology and relapse in hospitalized children with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33: 809–???
- Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child*. 2010; 95: 35–41.
- Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children – a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 11: 39–45. quiz 45.
- Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 311–317.
- Self WH, Williams DJ, Zhu Y, et al. Respiratory viral infection in children and adults: comparing asymptomatic controls and patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis*. 2016; 15: 213(4): 584–591.
- Brakuje autorów?????. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006; 118: 1774–1792.
- Welliver TP, Garofalo RP, Hosakote Y, et al. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses. *J Infect Dis*. 2007; 195(8): 1126–1136.
- Martin ET, Kuypers J, Wald A, Englund JA. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease mother–infant pairs in Bangladesh. *J Inseverity in hospitalized children. Influenza Other Respir Viruses*. 2012; 71–77.
- Chapman R, Henderson F, Clyde W, et al. The epidemiology of tracheobronchitis in paediatric practice, *Am J Epidemiol*. 1981; 114: 786–797.
- Kulus M, Krenke K. Zakażenia układu oddechowego u dzieci, PZWŁ, Warszawa 2018, 187–191.
- Pacek Z, Kwinta P. Zapalenie oskrzelików – czy pediatra jest nadal bezradny?, *Pediatr Dypl*. 2016; 30–36.
- Wagner T. Zapalenie oskrzelików. *Pediatr Dypl*. 2011; 21–31.
- Roszczyk M, Ksepko K, Feleszko W. Świszczące dziecko: obturacyjne zapalenie oskrzeli i ostre zapalenie oskrzelików – opcje leczenia. *Terapia*. 2017; 1–8.
- Helwich E. Rozszerzone kryteria profilaktyki RSV u niemowląt. *Postępy Neonatologii*. 2018; 25–28.
- Hryniewicz W, Alprecht P, Radzikowski A. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Instytut Leków 2016.
- Simoes E, Bont L, Manzono P, et al. Present and future approaches to the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection children. *Inf Dis Ther*. 2018; 7(1): 87–120.
- Feltes T, Cabalka A, Meissner H, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics*. 2003; 143(4): 532–540.
- Oymar K, Skjervén HO, Mikalsen IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma, Resusc Emerg Med*. 2014; 22: 23.
- Ferronato AE, Gilio AE, Ferraro AA, et al. Etiological diagnosis reduces the use of antibiotics in infants with bronchiolitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67: 1001–1006.
- Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Peds*. 2010; 125: 342–349.
- Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician*. 2017 Jan 15; 95(2): 94–99.
- Kawalec W, Grenda R, Kulus M. *Pediatrics, PZWŁ, Warszawa 2018, 318–320.*
- Nagakumar P, Doull I. Current therapy for bronchiolitis *Arch Dis Child*. 2012; 97:827–830.
- Zhang L, Mendoza–Sassi RA, Wainwright C, et al. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 7, CD006458.
- Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6, CD004878.
- van Woensel JB, van Aalderen WM, de Weerd W, et al. Dexamethasone for treatment of patients mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Thorax*. 2003; 58: 383–387.
- Banerjee P, Eckert A, Schrey K, Preissner R. ProTox–II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*. 2018; 46: 257–263.
- Salvo F, De Sarro A, Caputi AP, Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Drug Saf*. 2009; 8(1): 111–118.
- Al–Giurnazi A, Ben–Ahmeida T, Al–Karewi E, Al–Bouacshi A, Dau Masaud A. Long–Term Management of Bronchial Asthma and Wheezy Chest in Children. *Sebha Medical Journal*. 2007; 6(2): 12–20.
- Karachunskiy A, Roumiantseva I, Lagoiko S, Bühner C, Tallen G, Aleinikova O, Bydanov O, Korepanova N, Bajdun L, Nasedkina T, von Stackelberg A, Novichkova G, Maschan G, Litvinov D, Myakova N, Ponomareva N, Kondratchik K, Fechina L, Strenova O, Judina N, Scharapova G, Shamardina A, Gerbek I, Shapochnik A, Rumjanzew A, Henze G. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone—long–term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL–MB 2002. *Leukemia*. 2015; 29: 1955–1958.
- Dyson JK, Hutchinson J, Harrison L, Rotimi O, Tiniakos D, Foster GR, Aldersley MA, McPherson S. Liver toxicity associated with sofosbuvir, an NS5A inhibitor and ribavirin use. *J Hepatol*. 2016; 64(1): 234–238.