

Opieka szpitalna

## Leczenie zapalenia oskrzelików hipertonicznym roztworem soli bez salbutamolu

**Źródło:** Luo Z, Fu Z, Liu E, et al. A randomized controlled trial of nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis. Clin Microbiol Infect. Accepted manuscript online: 15 Jul 2010; doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03304.x

**Pytanie:** Czy hipertoniczny roztwór soli w nebulizacji bez podawania leku rozszerzającego oskrzela jest skuteczniejszy niż izotoniczny roztwór soli w nebulizacji w skracaniu czasu hospitalizacji oraz zmniejszaniu nasilenia objawów ze strony dróg oddechowych u hospitalizowanych dzieci w wieku do 24 miesięcy chorych na zapalenie oskrzelików o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu?

**Rodzaj zagadnienia:** Interwencja

**Projekt badania:** Badanie kliniczne randomizowane

W celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa 3% hipertonicznego roztworu soli stosowanego w nebulizacji bez dodawania leków rozszerzających oskrzela u niemowląt hospitalizowanych z powodu świszczącego oddechu badacze chińscy przeprowadzili kontrolowane randomizowane badanie kliniczne. Włączyli do niego dzieci w wieku do 24 miesięcy, które przyjęto do szpitala w związku z wystąpieniem pierwszego epizodu świszczącego od-

dechu, co odpowiadało wirusowemu zapaleniu oskrzelików. Dzieci zakwalifikowane do badania zdiagnozowano na podstawie klinicznej skali ciężkości przebiegu choroby jako umiarkowanie ciężko lub ciężko chore.<sup>1</sup> Uczestników randomizowano do grup otrzymujących wielokrotne dawki bądź 3% hipertonicznego roztworu soli, bądź 0,9% roztworu soli w nebulizacji. Roztwór podawano metodą podwójnie ślepej próby co dwie godziny (pierwsze trzy dawki), potem co cztery godziny (pięć dawek), a następnie co sześć godzin do czasu wypisania dziecka do domu. Uczestników badania oceniano w momencie włączenia do badania, a następnie co 12 godzin. Punktację w klinicznej skali ciężkości przebiegu choroby określano w każdym z wyżej wspomnianych punktów czasowych, a dzieci wypisywano ze szpitala, jeśli przez 12 godzin nie miały objawów podmiotowych ani przedmiotowych ze strony dróg oddechowych.

Przeanalizowano dane pochodzące od 112 spośród 126 dzieci włączonych do badania, w tym 57 randomizowanych do grupy otrzymującej

hipertoniczny roztwór soli (grupa leczona, średni wiek 5,9 miesiąca) oraz 55 do grupy, w której podawano 0,9% roztwór soli (grupa kontrolna, średni wiek 5,8 miesiąca). Nie stwierdzono istotnych różnic między obu grupami w momencie rozpoczęcia badania. Złagodzenie świszczącego oddechu, kaszlu oraz trzeszczeń nastąpiło znacznie wcześniej w grupie leczonej. Punkcja w klinicznej skali ciężkości przebiegu choroby zmniejszyła się znacznie szybciej w grupie leczonej. Główny wynik leczenia, jakim był czas pobytu w szpitalu, zmniejszył się o 1,6 dnia ( $p < 0,01$ ) w grupie leczonej. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, nie pogorszył się stan zdrowia żadnego z dzieci, żadne z nich nie wymagało zastosowania intensywnej opieki medycznej.

Autorzy uznali, że hipertoniczny roztwór soli podany w inhalacji bez leków rozszerzających oskrzela jest skuteczny i bezpieczny po zastosowaniu u dzieci hospitalizowanych z powodu umiarkowanie ciężkiego oraz ciężko przebiegającego zapalenia oskrzelików i skraca czas pobytu w szpitalu.

## Komentarz Matthew D. Garber, MD, FAAP University Pediatrics/University of South Carolina School of Medicine, Columbia, SC.

Dr Garber deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy komentarz. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Wirusowe zapalenie oskrzelików jest wiodącą przyczyną hospitalizacji niemowląt.<sup>2</sup> Powszechnie stosowane metody leczenia, takie jak podawanie leków rozszerzających oskrzela oraz glikokortykosteroidów nie wykazują większej skuteczności niż placebo w osiągnięciu klinicznie istotnych rezultatów. Tym samym, zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, nie zaleca się rutynowego stosowania tych leków.<sup>3</sup> Wykazano natomiast, że 3% hipertoniczny roztwór soli jest skuteczny w leczeniu zapalenia oskrzelików u chorych hospitalizowanych, przy czym w przeglądzie Cochrane udokumentowano skrócenie czasu pobytu w szpitalu o 0,94 dnia oraz istotne statystycznie zmniejszenie punktacji w skali ciężkości przebiegu choroby.<sup>4</sup> We wcześniejszej publikacji autorzy niniejszego opracowania badali połączenie hipertonicznego roztworu soli z salbutamolem w nebulizacji, które podawano trzy razy na dobę niemowlętom hospitalizowanym z powodu zapalenia oskrzelików o łagodnym lub umiarkowanie ciężkim przebiegu.<sup>5</sup> Wyniki te były zbieżne z opublikowanymi w przeglądzie Cochrane oraz uzyskanymi w prezentowanej pracy (patrz również *AAP Grand Rounds*, February 2010;23:16<sup>6</sup>).

Jedynym ważnym działaniem niepożądanym stosowania hipertonicznego roztworu soli jest skurcz oskrzeli, który na ogół występuje u osób predysponowanych (chorych na astmę oskrzelową) przy większych stężeniach i dawkach.<sup>2</sup> Dlatego poprzedni badacze albo łączyli hipertoniczny roztwór soli z salbu-

tamolem lub epinefryną, albo zezwalali na stosowanie innych rodzajów terapii według uznania lekarza leczącego.<sup>7</sup> Autorzy retrospektywnego badania ocenili bezpieczeństwo stosowania hipertonicznego roztworu soli bez łączenia z lekami rozszerzającymi oskrzela i stwierdzili mały odsetek działań niepożądanych. Doszli do wniosku, że „w dalszych próbach klinicznych z użyciem 3% roztworu soli w leczeniu zapalenia oskrzelików należy ocenić jego skuteczność przy braku wspomagającego działania leków rozszerzających oskrzela”.<sup>2</sup>

Głównym ograniczeniem omawianego badania jest długi czas pobytu w szpitalu, który był wynikiem ostrożnych kryteriów wypisu. Czas hospitalizacji jest obiektywnym i klinicznie znacznie istotniejszym wykładnikiem niż przejściowa poprawa objawów subiektywnych. Trwałe złagodzenie objawów oraz zmniejszenie punktacji w klinicznej skali ciężkości przebiegu choroby wskazuje jednak, że czas pobytu w szpitalu zapewne byłby krótszy w placówkach stosujących bardziej liberalne kryteria wypisu.

Mając twarde dowody świadczące o tym, że stosowanie hipertonicznego roztworu soli bez wspomagającego udziału leków rozszerzających oskrzela jest bezpieczne i korzystnie wpływa na klinicznie istotne wyniki leczenia, możemy stwierdzić, że dysponujemy obecnie prawdziwym lekiem dla chorych hospitalizowanych z powodu zapalenia oskrzelików. Nadszedł zatem czas, aby nie stać beczynnie i zacząć naprawę coś zrobić.

## Komentarz redakcji wydania amerykańskiego

Wyniki prezentowanej pracy wydają się zbyt dobre, aby były prawdziwe. Doświadczenie uczy nas, żeby być ostrożnym i przyjmować takie rezultaty z pewną dozą rezerwy. Pojawiły się jednak dowody naukowe wskazujące, że hipertoniczny roztwór soli może odgrywać określoną rolę w modyfikowaniu

podstawowych zjawisk patologicznych w zapaleniu oskrzelików wywołanym przez RSV (respiratory syncytial virus, RSV).<sup>8</sup> Nasze dotychczasowe sposoby leczenia zapalenia oskrzelików ekstrapolowano z metod stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej. Być może dlatego żadna z nich nie była skuteczna u dzieci chorych na zapalenie oskrzelików. Założenie, na którym opieraliśmy leczenie zapalenia oskrzelików, zdaje się obecnie nazbyt uproszczone. Jak się wydaje, inny sposób postępowania zapowiada poprawę wyników leczenia.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *AAP Grand Rounds* Vol. 24, No. 6, December 2010, p. 65: Rx for Bronchiolitis: Hypertonic Saline Without Albuterol, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

## Piśmiennictwo

1. Wang EFL, et al. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:106-109
2. Ralston S, et al. *Pediatrics*. 2010;126:e520-e525
3. AAP Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118:1774-1793
4. Zhang L, et al. Nebulized hypertonic solution for acute bronchiolitis in infants (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Issue 4. Art. No.: CD006458
5. Luo Z, et al. *Pediatr Int*. 2010;52:199-202
6. Grewal S, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:1007-1012
7. Kuzik BA, et al. *J Pediatr*. 2007;151:266-270
8. Mandelberg A, et al. *Pediatr Pumonol*. 2010;45:36-40

## Słowa kluczowe:

zapalenie oskrzelików, nebulizowany, hipertoniczny roztwór soli

*Pytania na str. 63*

## Pytania AAP Grand Rounds

1. Zdrowy dziewięcioletni chłopiec zgłosił się do lekarza, ponieważ rodzice zauważyli, że chrapie niemal co noc. Jego BMI wynosi 50% dla wieku. W porównaniu z dziećmi ze zbliżonym BMI, chrapiącymi rzadziej niż 3 noce w tygodniu i bez objawów obturacyjnego bezdechu podczas snu, u opisanego pacjenta jest większe prawdopodobieństwo występowania:
  - a. Wyższego rozkurczowego ciśnienia tętniczego podczas snu.
  - b. Retinopatii nadciśnieniowej.
  - c. Niższego rozkurczowego ciśnienia tętniczego podczas snu.
  - d. Niższego skurczowego ciśnienia tętniczego podczas snu.
  - e. Niższego skurczowego ciśnienia tętniczego podczas czuwania.
2. Piętnastoletni chłopiec zgłosił się do lekarza na rutynowe badanie stanu zdrowia. Rodzice stwierdzają, że wieczorami ich syn nie może się wyciszyć i chodzi spać później niż to miało miejsce w szkole podstawowej. Rano trudno go dobudzić i z tego powodu trzykrotnie w ciągu ostatnich dwóch miesięcy spóźnił się na pierwszą lekcję rozpoczynającą się o 7.50. Podczas weekendów śpi niemal do południa. Odnosi się wrażenie, że sytuacja ta złości ojca, matka ma poczucie winy, a młodego człowieka problem ten denerwuje. Które z poniższych działań jest najwłaściwsze jako następny krok do podjęcia?
  - a. Wyjaśnienie, że nastolatki wykazują naturalną tendencję do późnego chodzenia spać.
  - b. Chłopiec powinien zacząć pić rano kawę.
  - b. Chłopiec powinien zacząć przyjmować tabletki nasenne kupowane bez recepty.
  - c. Należy ustalić sztywny, jednolity czas udawania się na spoczynek i budzenia dla całej rodziny.
  - d. Rodzice powinni nakłonić chłopca do wcześniejszego kładzenia się do łóżka.
3. Dotychczas zdrowy sześciomiesięczny chłopiec z donoszonej ciąży został przyjęty do szpitala z powodu pierwszego w życiu epizodu świszczącego oddechu, co wskazywało na zapalenie oskrzelików o umiarkowanie ciężkim przebiegu. Które z niżej wymienionych działań z największym prawdopodobieństwem skróci jego pobyt w szpitalu?
  - a. Fizjoterapia klatki piersiowej.
  - b. Zastosowanie 3% hipertonicznego roztworu soli w nebulizacji.
  - c. Podanie salbutamolu w nebulizacji.
  - d. Zastosowanie racemicznej formy epinefryny w nebulizacji.
  - e. Ogólnoustrojowe podanie glikokortykosteroidów.

*odpowiedzi na str. 108*

**12. Prawidłowa odpowiedź: E**

**KOMENTARZ.** Wszelkie produkty przetworzone zawierają dodatki do żywności (barwniki, konserwanty, substancje słodzące, spulchniające itd.), a szczególnie słodkie przetwory mleczne, soki, pokarmy typu instant. Świeże mleko krowie nie zawiera dodatków.

(Autor: dr n. med. Anna Wójtowicz)

**13. Prawidłowa odpowiedź: D**

**KOMENTARZ.** Pomimo niedokrwistości u ciężarnej noworodek urodzony o czasie nie ma niedokrwistości bezpośrednio po urodzeniu. Transport żelaza zachodzi podczas ciąży jednokierunkowo – od matki do płodu, nawet jeśli u ciężarnej występuje niedokrwistość. U noworodka matki chorej na niedokrwistość zmniejszają się zasoby zgromadzonego żelaza, co stanowi czynnik ryzyka niedokrwistości w wieku wczesnoniemowlęcym i jest wskazaniem do stosowania profilaktycznej dawki preparatu żelaza.

(Autorka: dr n. med. Agata Pleskaczyńska,  
Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka  
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie)

**14. Prawidłowa odpowiedź C**

**KOMENTARZ.** Podczas zakażenia bakteryjnego wskutek działania cytokin prozapalnych i hepcydyny żelazo ulega sekwestracji w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, częściowo również gromadzone jest w ferrytynie, aby drobnoustroje nie wykorzystały żelaza do własnego metabolizmu. Wskutek tego zjawiska przejściowo zwiększa się stężenie ferrytyny, zmniejsza żelaza, a co za tym idzie – zmniejsza się także saturacja transferyny. Po wyleczeniu zakażenia powyższe parametry z reguły powracają do wartości prawidłowych.

(Autorka: dr n. med. Agata Pleskaczyńska)

**15. Odpowiedź prawidłowa: B**

**KOMENTARZ.** Czynność erytropoetyczna szpiku koreluje z liczbą retikulocytów, test antyglobulinowy oraz stęże-

nie bilirubiny z frakcjami pozwalają wstępnie ocenić, czy występuje nadmierne niszczenie krwinek czerwonych i czy można podejrzewać immunologiczną niedokrwistość hemolityczną. Uzupełnienie badań o stężenie białka C-reaktywnego pomaga w rozpoznaniu niedokrwistości związanej z zakażeniem bakteryjnym. Ferrytyna jest białkiem ostrej fazy, a jej oznaczenie u noworodka urodzonego o czasie nie pozwala różnicować między najczęstszymi w tym wieku przyczynami niedokrwistości.

(Autorka: dr n. med. Agata Pleskaczyńska)

**16. Prawidłowa odpowiedź: E**

**KOMENTARZ.** Szczepionki przeciw grypie aktualnie rekomendowane zawierają antygeny dwóch podtypów wirusów sezonowej grypy (A H3N2 i B) oraz wirusa pandemicznego z 2009 r. (A H1N1). Szczepienia przeciw grypie są zalecane corocznie, ponieważ praktycznie co roku zmieniany jest ich skład, a pamięć immunologiczna po szczepionkach bezadiuwantowych jest krótkotrwała. Wszystkie szczepionki obecnie dostępne w Polsce są inaktywowane, nie zawierają żywych wirusów grypy. W Stanach Zjednoczonych zarejestrowana jest szczepionka podawana do nosa, zawierająca atenuowane żywe wirusy.

(Autor: dr n. med. Paweł Grzesiowski,  
Przychodnia Szczepień Ochronnych  
Centrum Medycyny Podróży w Warszawie)

**17. Prawidłowa odpowiedź: D**

**KOMENTARZ.** Klasyczne szczepionki przeciw grypie są produkowane z wykorzystaniem zarodków kurzych, dlatego pozostałością po procesie produkcji jest śladowa ilość białka kurzego. Szczepionki inaktywowane są podawane pozajelitowo, domięśniowo, a jeden z preparatów – śródskórnie. U dzieci w wieku poniżej 6 lat konieczne jest przy pierwszym szczepieniu podanie dwóch dawek w odstępie 4 tygodni.

(Autor: dr n. med. Paweł Grzesiowski)