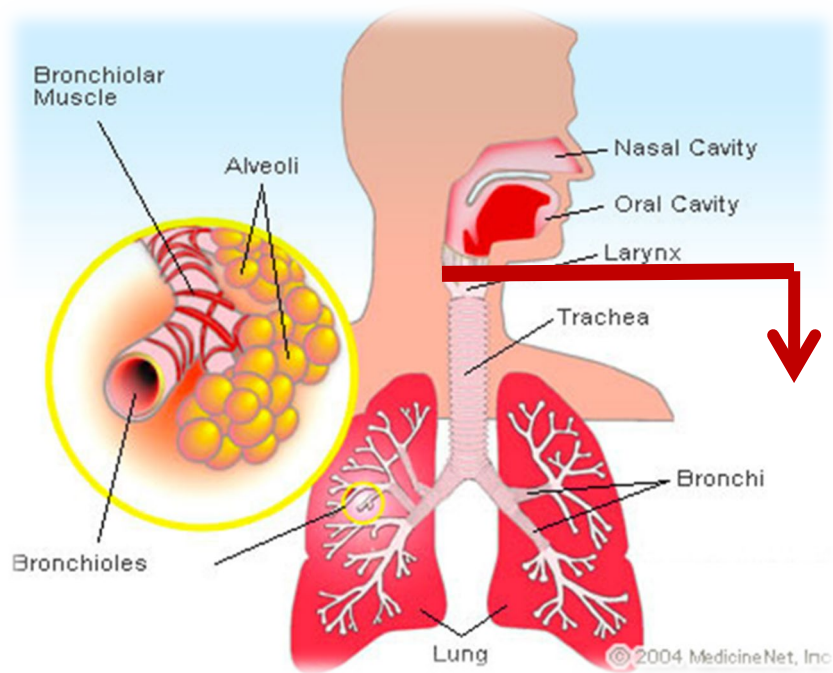


Sekretorna oboljenja donjih disajnih puteva u pedijatriji

Asist. dr sc. med Nevena Jovičić
Pedijatar-pulmolog
UDK Tiršova

Donji disajni putevi



- Akutni bronhitis
- Protrahovani bakterijski bronhitis (PBB)
- Pneumonija
- Astma

Akutni bronhitis

- Sezonski karakter javljanja (jesen, zima)
- Najčešće kod dece koja pohađaju kolektiv: deca predškolskog i školskog uzrasta
- Najčešći uzročnici: rinovirusi, adenovirusi, virusi parainfluence...
- Od bakterijskih uzročnika: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. Uglavnom kod dece školskog uzrasta ili kao komplikacija akutnog virusnog bronhitisa

Akutni bronhitis

- Počinje sa simptomima infekcije gornjih disajnih puteva (nekoliko dana)
- Povišena telesna temperatura
- Glavni simptom: **produktivan kašalj**
- Kod mlađe dece: otežano i čujno disanje (sviranje i zviždanje u grudima)
- Cilj: mobilizacija i evakuacija sekreta iz disajnih puteva (sprečiti bakterijsku superinfekciju)

Akutni bronhitis

- Terapija:
 - simptomatska
 - antibiotici u slučaju bakterijske superinfekcije
- Simptomatska terapija uključuje antipiretike, sekretolitike i dekonjestive

Protrahovani bakterijski bronhitis (PBB)

- Najčešći uzrok (>40%) nespecifičnog vlažnog kašlja kod dece
- Citološka analizom bronhoalevarnog lavata (BAL): neutrofilna inflamacija
- Najčešći uzročnici: *Str. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis*
- Antibiotiska terapija dve nedelje

PBB

- Dijagnostički kriterijumi

Original diagnostic criteria (PBB-micro)

Chronic wet cough (>4 weeks)

Documented lower airway infection (single bacterial species >10⁴ CFU/ml in sputum or at BAL)

Resolution of the cough after a 2-week course of an appropriate oral antibiotic (amoxicillin-clavulanate)

Modified diagnostic criteria (PBB-clinical)

Chronic wet cough (>4 weeks)

No symptoms or signs of other causes of wet or productive cough

Resolution of the cough after a 2-week course of an appropriate oral antibiotic (amoxicillin-clavulanate)

PBB = Protracted bacterial bronchitis, BAL = Bronchoalveolar lavage

PBB

- Dijagnostički kriterijumi (dif. Dg.)

PBB

Persistent wet cough

Cough typically worsens when changing posture

Children cough so much that they appear to be gasping for breath

“Rattle” sound (nonmusical noise generated by secretions in the larger airways that can be felt on the chest)

Clinical improvement after antibiotics

Asthma

Dry cough

Often nocturnal cough

Shortness of breath not related to cough

“Wheeze” sound

Clinical improvement after corticosteroids

PBB = Protracted bacterial bronchitis

PBB

- Cilj lečenja je eliminacija infekcije i povrćaj epitelnog integriteta
- Mobilizacija i evakuacija sekreta iz donjih disjanih puteva
- Osnova PBB terapije je oralni antibiotik
- Ako se terapija započne slepo, ko-amoksiklav je najčešće korišćeni tretman prvog reda. Čim su dostupni rezultati mikrobioloških istraživanja, antibiotici mogu biti izabrani prema izolovanom organizmu i njegovoj osetljivosti

Pneumonije

- Vanbolnička pneumonija (*Community-acquired Pneumonia*, CAP)
- Bolnička (nozokomijalna) pneumonija (*Hospital-acquired pneumonia*, HAP)
- Pneumonija kod MV (*Ventilator-associated pneumonia*, VAP)

Pneumonije

1. Tipične (alveolarne, lobarne, bakterijske)

- Upala u alveolama
- Prati segmentnu građu pluća (lobus, lobulus)
- Uzočnici: bakterije
 - ✓ pneumokok, hemofilus influence, stafilokok



2. Atipične (intersticijske)

- Upala u intersticiju
- Od 5. godine
- Ne prati segmentnu građu pluća
- Uzročnici: intracelularni
 - Bakterije: mikoplazma, hlamidije
 - Virusi: RSV, hMPV, adenovirusi, parainfluenza, itd.



Vanbolnička pneumonija kod dece

- Definicija

WHO: kašalj ili otežano disanje

respiratorna frekvenca 2 meseca-1 godina: >50/min
1-5 godina: 40/min

BTS (*British Thoracic Society*): febrilnost >38,5

retrakcija grudnog koša

↑ **respiratorna frekvenca**

Pneumonije

- Kašalj, otežano disanje, kratak dah, bol u grudima
- $T > 38,5\text{ C}$
- Prethodna infekcija gornjih disajnih puteva
- Pridruženi simptomi (...glavobolja, letargija, bol u ždrelu, mučnina, povraćanje, dijareja, bol u trbuhu, osip...)
- Epizode zagrcnjavanja i gušenja (deca sa posebnim potrebama)

Pneumonije - lečenje

- Uzrast – najznačajniji prediktor pneumonije kod dece
- Vodiči se baziraju na uzrastu i verovatnom uzročniku
- Preporuke: primeniti antibiotik kod dece sa kliničkom dijagnozom pneumonije
- Jasna virusna etiologija: simptomatska terapija (sekretolitici, antipiretici, oksigeno terapija..)

Uzročnici prema uzrastu deteta

Age Group	Common Pathogens (in Order of Frequency)
Newborn	Group B <i>Streptococci</i> Gram-negative bacilli <i>Listeria monocytogenes</i> Herpes Simplex Cytomegalovirus Rubella
1-3 months	<i>Chlamydia trachomatis</i> Respiratory Syncytial virus Other respiratory viruses
3-12 months	Respiratory Syncytial virus Other respiratory viruses <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Uzročnici prema uzrastu deteta

Age Group	Common Pathogens (in Order of Frequency)
2-5 years	Respiratory Viruses <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>
5-18 years	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Influenza viruses A and B Adenoviruses Other respiratory viruses



Pediatric Pneumonia

Updated: Nov 05, 2018

Author: Nicholas John Bennett, MBBCh, PhD, MA(Cantab), FAAP; Chief Editor: Russell W Steele, MD

Visoke doze amoxicillina se koriste kao prvi lek izbora za decu sa nekomplikovanom vanbolničkom pneumonijom. Druga ili treća generacija cefalosporina ili makrolidni antibiotici kao što je azitromycin su prihvatljive alternative. Kombinovana parenteralna terapija u inicijalnom tretmanu pneumonije kod novorođenčadi i mlade odojčadi.

treatment of newborns and young infants.

Hospitalized patients can also usually be treated with a narrow-spectrum penicillin such as ampicillin. The choice of agent and dosing may vary based on local resistance rates (high rates of intermediate or resistant pneumococcus

Makrolidi su korisni u terapiji kod dece školskog uzrasta jer su efikasni protiv najčešćih uzročnika atipičnih pneumonija (Mycoplasma, Chlamydophila, Legionella). Međutim, misliti na rastuću rezistenciju pneumokoka na makrolideIII

penicillin and macrolide resistance among S pneumoniae isolates has been increasing.[53]

Antibiotska terapija

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J18 Pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>L. pneumophila</i>	Amoksicilin, 90 mg/kg/24h u 2 doze ili amoksicilin/klavulanat, 22,5 mg klavulanta/kg/24h u 3 doze ili cefuroksim, 15 mg/kg/24h u 2 doze ili cefprozil, 25 mg/kg/24h u 2 doze ili cefiksim, 8 mg/kg/24h u 1 dozi ili cefpodoksim, 8 mg/kg/24h u 2 doze ili eritromicin, 50mg/kg/24h u 3 doze ili klaritromicin, 7,5 mg/kg/24h u 2 doze ili azitromicin, 10 mg/kg/24h u 1 dozi	Terapija traje 7-10 dana bez obzira na izbor antibiotika. U slučaju alergije na penicilinske preparate, koristi se klaritromicin, eventualno eritromicin, dok se azitromicin rede koristi za lečenje pneumonija usled rastuće rezistencije pneumokoka sem kod specifičnog uzrokovača tj. <i>M. Pneumoniae</i> gde je lek izbora. U slučaju neuspeha antimikrobne terapije posle 48 sati savetuje se terapija cefalosporinima II ili III generacije. Ako posle pet dana nema efekata, snimak pluća i konsultacija dečjeg pulmologa. Ukoliko je dete dobrog opšteg stanja, a postoji anamneza o ponavljanim opstrukcijama, pre uvođenja antibiotika pokušati sa primenom bronhodilatatora. Ako se nalaz smanji ili izgubi, postoji verovatnoća da se radi o nekom obliku astme.

Astma

- Hronična opstruktivna zapaljenska bolest donjih disajnih puteva
- Manifestuje otežanim disanjem, zviždanjem u grudima (vizing) i kašljem, udruženim s opstrukcijom u disajnim putevima, često reverzibilnom, spontano ili usled terapije.
- U akutnom napadu astme je kontraindиковano dati mukolitik

Kašalj kod dece

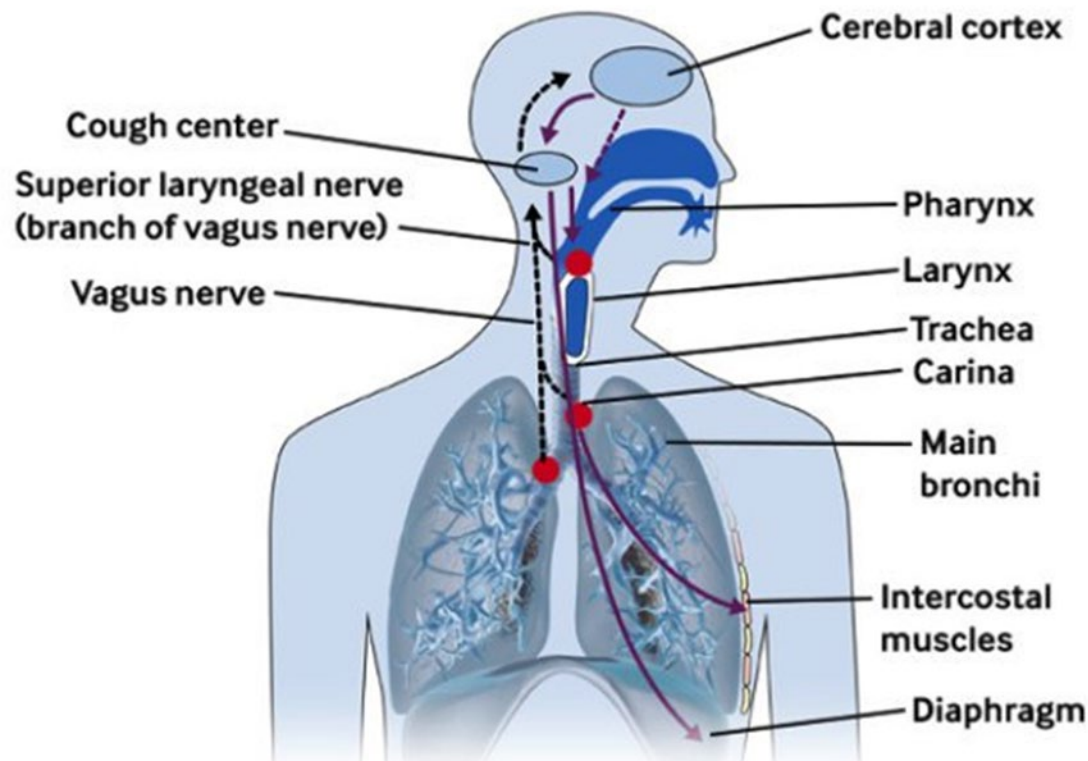
- Kašalj je najčešći simptom oboljenja disajnih puteva i jedan od najčešćih razloga poseta pedijatru koji narušava kvalitet života i dece i roditelja
- Najvažniji odbrambeni refleks koji poboljšava klirens sekreta iz disajnih puteva
- Receptori se nalaze na površini ćelija od gornjih respiratornih puteva (larynx) do segmentnih bronhiola i stimulisani su hemijskim i mehaničkim stimulusima

✓ Akutni ≤ 3 nedelje

✓ Subakutni od 4 do 8 nedelja

✓ Hronični ≥ 8 nedelja

- Psihogeni kašalj se javlja kod 5% dece koja imaju hronični kašalj
- Postinfektivni kašalj je najčešće rezultat virusnih infekcija disajnih puteva (Adenovirusi, Parainfluenza virus, Mycoplasma pneumoniae, Bordetella pertussis)



Tokom detinjstva, respiratorni i nervni sistema prolaze kroz proces anatomskog i fiziološkog sazrevanja, što čini centar za kašalj kod dece osetljivijim na neke stimuse iz okoline

Preporuke za lečenje akutnog kašlja

- Kao 1. linija terapije akutnog kašlja - **ne** upotrebljavati antibiotike jer su najčešći uzročnici virusi
- Kod akutnog kašlja se preporučuje med i proizvodi od meda (smanjuju učestalost i težinu kašlja već 1. dana)

NICE

National Institute for Health and Care Excellence

23 August 2018

Antibiotics should not be issued as first line of treatment for a cough, says NICE and PHE

People should take honey or cough medicines instead but speak to their GP if it persists for longer than three weeks



Honey and over-the-counter remedies should be a patient's first point of call to treat a cough, not antibiotics, says NICE and PHE in [new draft guidance](#).

In most cases, acute coughs are caused by a cold or flu virus, or bronchitis, and last around three weeks.

Clinicians are advised in most cases not to offer antibiotics as they make little difference to a person's symptoms.

24 Summary of the evidence

25 Self-care

26 Honey

- 27 • Honey significantly reduced the frequency and severity of cough at 1 day
- 28 follow-up compared with placebo, no treatment or an antihistamine
- 29 (diphenhydramine) by about 0.5 to 2 points on a carer-reported 7-point

Donji disajni putevi

- U infekcijama disajnih puteva stvaranje biofilma je odgovorno i za akutne i za hronične simptome
- Formiranje biofilma može biti uključeno u mnoge infekcije, uključujući pneumoniju, cističnu fibrozu, bronhiektazije, bronhitis ali i infekcije gornjih disajnih puteva
- Antibiotici nisu potpuno efikasni u iskorenjivanju biofilmova
- N-acetil cistein efikasan u inhibiciji stvaranja biofilma, narušavajući prethodno stvoreni biofilm i smanjuje održivost bakterija u biofilmovima.
- N-acetil cistein sam ili u kombinaciji sa antibiotikom može smanjiti rizik od pogoršanja komplikacija bronhitisa ali i rinosinuitisa i drugih infekcija gornjih disajnih puteva.
- NAC-imunostimulatorno i antikancerogeno dejstvo
- Efikasnost u lečenje cistične fibroze i bronhiektazije je i dalje predmet naučnih rasprava i nema jedinstvenih preporuka za primenu u ovim bolestima
- Potrebna je posebna pažnja kod dece mlađe od 24 meseca

Antitusici

- Centralni I periferni
- **Centralni:** inhibiraju refleks kašlja na samom centru za kašalj u medulla oblongata)
- **Periferni:** koji deluju na nerve koji prenose refleksnu aktivnost kašlja iz disajnih puteva

Biljni preparati u terapiji kašlja

- Kamilica, šipurak, bršljan, Ehinacea...
- Tečni ekstrakt korena **belog sleza** (*Althaea officinalis*)
Antitusik, antiinflamatorno,
Imunostimulatorno
- Tečni ekstrakt ploda **šipurka** (*Rosa canina*)
Antiinflamatorno, antioksidativno, imunostimulatorno

Inflamacija disajnih puteva

Propolis, beli slez, šipurak (vit C), med



Povećanje stvaranja sekreta;
stvaranje disulfidnih veza i
polimerizacija

N- acetilcistein (NAC)

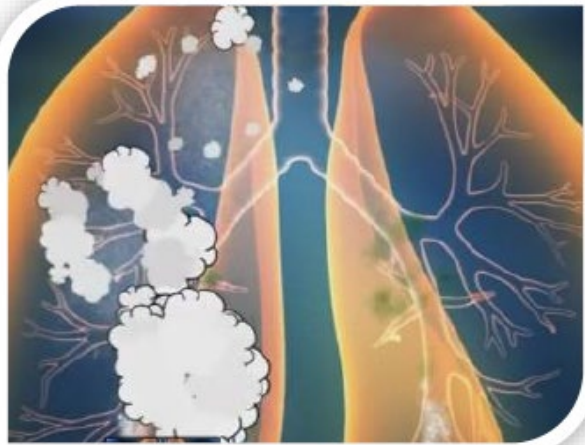
Povećanje viskoznosti sekreta

NAC



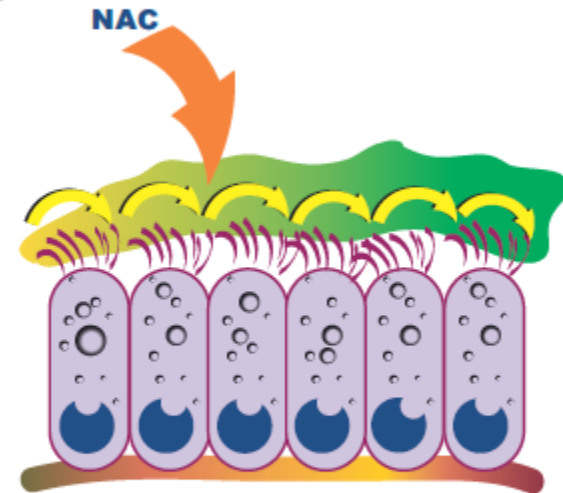
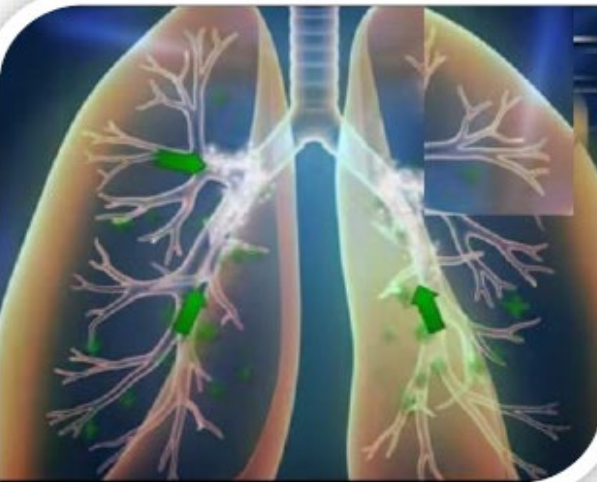
Otežano izbacivanje sekreta
Povećan rizik od infekcija

N-acetilcistein



NAC (N-acetilcistein)

- mukolitik: razlaže i olakšava izbacivanje sekreta iz disajnih puteva
- antioksidans
- prekursor glutationa



Direktna mukolitička aktivnost

NAC razgrađuje disulfidne veze, čineći sekret manje viskoznim, i lakše ga izbacuje iz organizma

Aktivacija mukocilijarnog klirensa

NAC poboljšava fiziološki transport sekreta, olakšava njegovo izbacivanje

Propolis

- Etanolni ekstrakt propolisa dokazano inhibira rast G+ bakterija (*S. aureus*), kao i mnogih multirezistentnih bakterija (meticilin rezistentni *S. aureus* (MRSA), *Enterococcus spp.*, *S. pyogenes* i *Pseudomonas aeruginosa*)
- Standardizovani ekstrakt propolisa pokazuje MIC i MBC* da je najosetljiviji na *S. aureus* (0.175–0.7 mg/mL), *S. epidermidis* i *C. albicans* (0.7–1.4 mg/mL)
*MIC i MBC – minimalna inhibitorna koncentracija i minimalna baktericidna koncentracija
- Propolis pokazuje potentno antimikrobno dejstvo sam ili u kombinaciji sa antibioticima i/ili antimikoticima zahvaljujući sadržaju polifenola

NAC + propolis

1. N-acetilcistein (NAC): mukolitik u disajnim putevima	2. Propolis: prirodni antimikrobik
1. N-acetilcistein (NAC) – direktno mukolitičko delovanje, razređuje viskozni sekret tako što razgrađuje disulfidne veze u mukopolisaharidima, izazivajući njihovu depolimerizaciju i omogućavajući lakše izbacivanje sekreta iz organizma	1. Propolis poseduje širok spektar bioloških aktivnosti koje obuhvataju antibakterijska, antifungalna, antiviralna, antiprotzoična, antioksidantna, antiinflamatorna, anestetična i antikancerogena svojstva. ⁴
2. NAC - povećava mukocilijarni klirens	2. Propolis pokazuje antimikrobnu aktivnost protiv <i>Enterococcus</i> bakterija (<i>E. faecium</i> i <i>E. faecalis</i>). ⁴
3. NAC - antioksidantno delovanje - neutrališe slobodne radikale. ²	3. Propolis dokazano inhibira rast gram pozitivnih bakterija, kao i mnogih multirezistentnih bakterija (<i>methicillin-resistant S. aureus (MRSA)</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>S. pyogenes</i> i <i>Pseudomonas aeruginosa</i>). ⁵
4. NAC – ima antibakterijsko delovanje protiv mnogih bakterija (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) i pomaže u lečenju hroničnih respiratornih infekcija. ³	4. Propolis pokazuje antimikrobnu aktivnost protiv koagulaza-negativnih <i>Staphylococcus epidermidis</i> : smanjuje rast i sposobnost stvaranja biofilma. ⁵

Zhao T. et al. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. BMC Microbiology 2012;10:140.

Al-Waili N. et al. Synergistic Effects of Honey and Propolis toward Drug Multi-Resistant *Staphylococcus Aureus*, *Escherichia Coli* and *Candida Albicans* Isolates in Single and Polymicrobial Cultures. Int J Med Sci. 2012;9(9): 793–800.

Dokazana klinička efikasnost kombinacije NAC i Propolisa

- The combination of **propolis and N-acetylcysteine** in pediatric **syrup** is a good choice in the treatment of uncomplicated pediatric acute respiratory infections accompanied by sputum production and cough. The demonstrated bactericidal and antiviral properties of the product can reduce the irrational use of antibiotics, especially in preschool children. It also showed to be efficient and safe for all ages.

Dokazana klinička efikasnost kombinacije NAC i Propolisa

Parents' comment	n (%)
GROUP A	
Syrup efficiency:	
improvement	56 (56,0)
no change	44 (44,0)
worse	0 (0)
Syrup taste:	
good	71 (71,0)
neutral	28 (28,0)
bad	1 (1,0)
Undesirable effects:	
yes	4 (4,0)
no	96 (96,0)
GROUP B	
Spray efficiency:	
improvement	51 (69,9)
no change	22 (30,1)
worse	0 (0)
Child's evaluation:	
good, loves to use it	37 (50,7)
indifferent	27 (36,9)
bad, hates to use it	9 (12,4)
Undesirable effects:	
yes	0 (0)
no	73 (100,0)

Dokazana efikasnost primene oralnog rastvora koji sadrži kombinaciju NAC i propolisa značajno porpavlja simptome ARI u dece

Dokazana klinička efikasnost kombinacije NAC i Propolisa

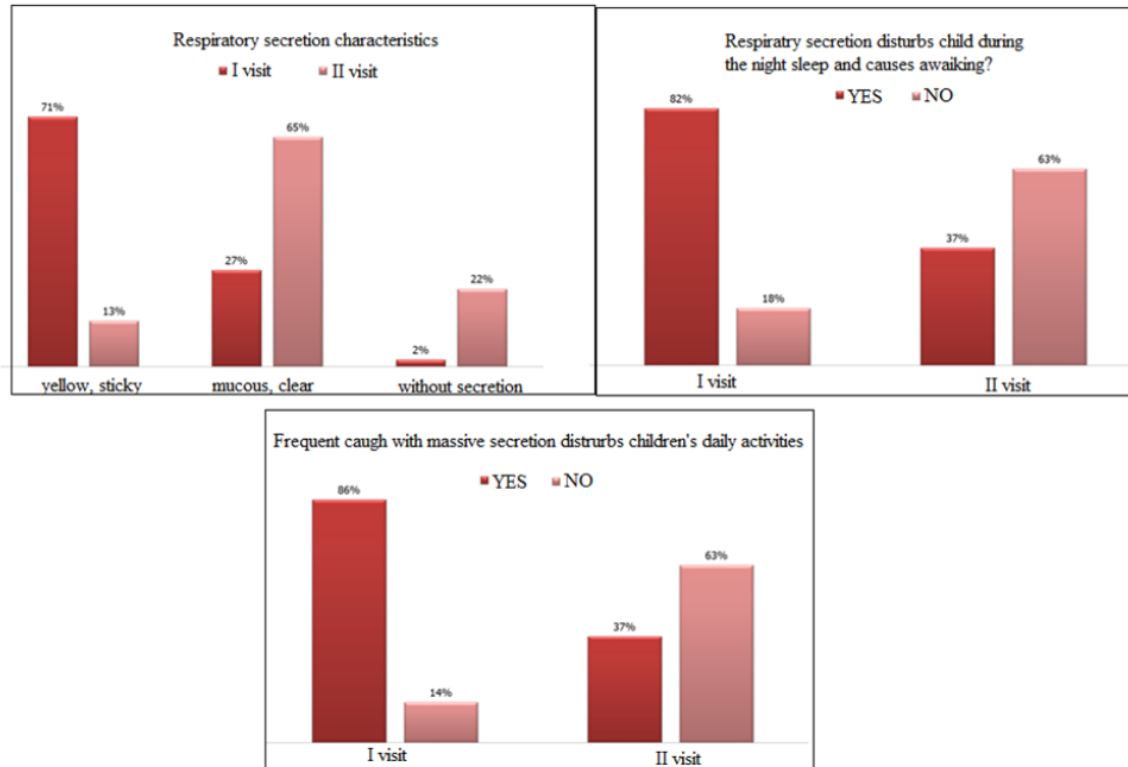


Figure 1. Number of patients according to their respiratory secretion characteristics, night sleep and daily activities disturbances caused by cough before and after natural syrup usage; the insight in children's life quality from the several specific questions

Effects of herbal medicine on acute cough and quality of life in children and their parents - A prospective real life study

Baljosevic I1, Bajec-Opancina A1, Subarevic V1, Stankovic K1, Novkovic M1, Agic A2 and Filipovic I3*

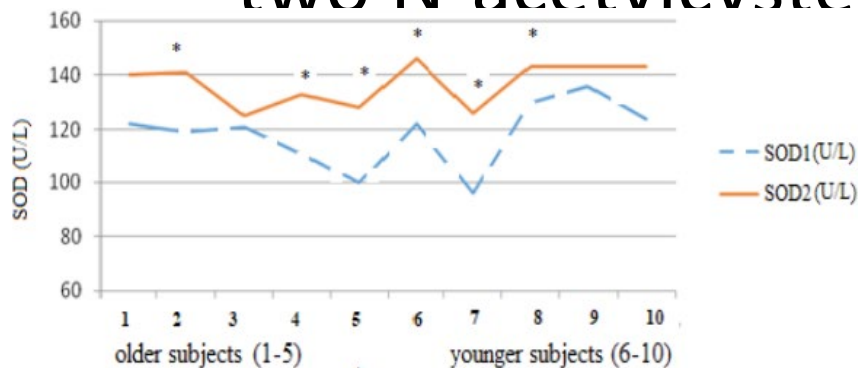
1Institute For Mother and Child, Dr. Vukan Cupic, Belgrade, Serbia

2AbelaPharm, Belgrade, Serbia

3University Children Hospital, Serbia

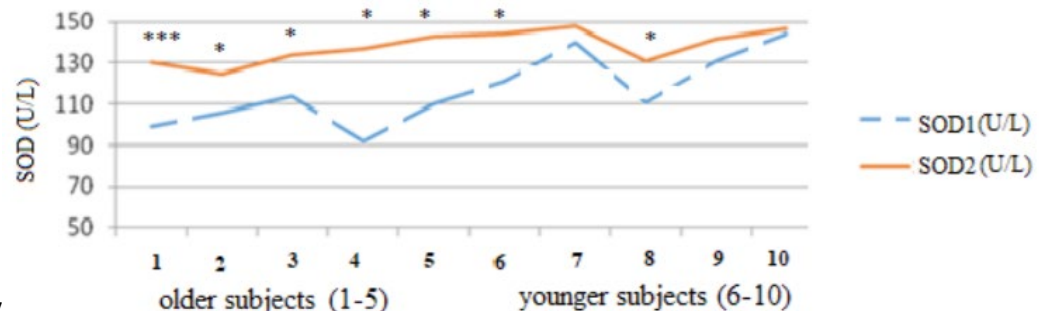
Dokazana klinička efikasnost kombinacije NAC i Propolisa

- Comparison of the antioxidative action of the two N-acetylcysteine containing products



After supplementation, the combined preparation has significantly increased the parameters of antioxidant protection: SOD, PON and TAS for all subjects in the group.

NAC & PROPOLIS



Kašalj je najčešći simptom a ne bolest!