

Салова А.Л., Мозжухина Л.И., Когут Т.А., Челнокова О.Г.

Лечение синдрома Кroups у детей на догоспитальном этапе

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ярославль

Salova A. L., Mozzhukhina L. I., Kogut T. A., Chelnokova O. G.

Treatment of syndrome of Croup in children on prehospital stage

Резюме

Цель - продемонстрировать фармакоэкономическую целесообразность использования ингаляционных глюкокортикостероидов (и-ГКС) в высоких дозах при оказании медицинской помощи больным острым стенозирующим ларинготрахеитом (ОСЛТ) на догоспитальном этапе. Материалы и методы. За период с 2011 по 2016 гг. было проанализировано 46 выписных эпикризов детей, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ ЯО ИКБ №1 г. Ярославля, и 221 карта вызова к больным с ОСЛТ на базе станции СМП с января по сентябрь 2015 года. Результаты и обсуждение. Установлено, что среди госпитализированных больных преобладали легкие формы ОСЛТ, при этом, средняя продолжительность стационарного лечения составила 6,2 дня. Большая часть препаратов при оказании неотложной помощи при ОСЛТ на всех этапах назначалась патогенетически необоснованно. Небулайзерную терапию будесонидом получили лишь 78,7%, преимущественно в низких дозах. Применение высоких доз будесонида имело более выраженный клинический эффект в отношении уменьшения выраженности дыхательной недостаточности (ДН). Выводы. Использование ингаляционных ГКС в высоких дозах, позволяет быстро купировать дыхательную недостаточность на дому и избежать госпитализации, что имеет значительные фармакоэкономические преимущества по сравнению со стационарным лечением.

Ключевые слова: стенозирующий ларинготрахеит; лечение; ингаляционные глюкокортикостероиды; фармакоэкономика

Summary

The aim is to demonstrate the pharmacoeconomical feasibility of using inhaled glucocorticosteroids in high doses in the provision of medical care to patients with acute stenosing laryngotracheitis at the prehospital stage. Materials and methods. For the period from 2011 to 2016 were reviewed 46 discharge instructions discharge summaries of children and 221 card call to patients with syndrome of croup from January to September 2015. Results and discussion. It was found that mild forms of syndrome of croup prevailed among the hospitalized patients, while the average duration of inpatient treatment was 6.2 days. Most of the drugs, prevailed at all stages appointed, pathogenetically unreasonable in the provision of emergency care for mild forms of syndrome of croup. Only 78.7% of patients received nebulizer therapy with budesonide, mainly in low doses. The use of high doses of budesonide had a more pronounced clinical effect on reducing the severity of respiratory failure. Conclusions. The use of high-dose inhalation corticosteroids, allows you to quickly stop respiratory failure at home and avoid hospitalization, which has significant pharmacoeconomical advantages compared to inpatient treatment.

Key words: stenosing laryngotracheitis; treatment; inhaled glucocorticosteroids; pharmacoeconomics

Введение

Острый стенозирующий ларинготрахеит (ОСЛТ, синдром крупа) остается одним из первостепенных поводов для обращения за неотложной помощью среди детей от 6 месяцев до 6 лет. В большинстве случаев в роли этиологических факторов ОСЛТ выступают вирусы, тропные к эпителию респираторного тракта. В частности, наибольшую роль среди них играет - вирус парагриппа [1]. Клиника ОСЛТ характеризуется симптомокомплексом, включающим в себя: осиплость голоса, грубый «лающий» кашель и разную степень ин-

спираторной одышки от «шумноватого» дыхания до асфиксии. ОСЛТ можно отнести к неотложным состояниям благодаря тому, что стенозические явления, как правило, развиваются за короткий промежуток времени, требующим незамедлительного (в течение 30 - 60 мин.) оказания медицинской помощи. В терапии синдрома крупа используются препараты, имеющие надежную доказательную базу, к ним относятся: системные и ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), рацемический адреналин и гелий-кислородная смесь (гелиокс). Результаты проведенных исследований не выявили су-

ществленных преимуществ гелиокса и рацемического адреналина по сравнению с ГКС. Гелиокс, в свою очередь, более дорогостоящий и может применяться только в стационарных условиях, в то время как оказание помощи детям с синдромом крупа, в большинстве случаев, происходит в амбулаторных условиях, и не требует госпитализации [2]. Примечательно то, что рацемический адреналин в России не зарегистрирован. Международный и отечественный опыт убедительно демонстрирует, что в качестве «первой» линии терапии синдрома крупа оптимально использование ГКС в ингаляционной форме. По данным многочисленных исследований было выявлено, что ГКС обладают несколькими механизмами действия, в т. ч. геномным и внегеномным [3,4]. В случае реализации геномного механизма наступление эффекта от ингаляционного ГКС можно ожидать дни, а иногда недели [5]. Ввиду необходимости незамедлительного оказания помощи при ОСЛТ, необходимо включить внегеномный механизм действия ГКС, который проявится уже через 15-30 минут, при использовании высоких доз ГКС. Однако, несмотря на клинические рекомендации по лечению ОСЛТ у детей, инструкцию по применению ингаляционных ГКС, в практическом здравоохранении с целью купирования синдрома крупа используют очень низкие дозы стероидов (от 125 до 250 мкг). В инструкции по применению будесонида (пульмикорта) в России в 2011 году было внесено новое показание – острый стенозирующий ларинготрахеит в единой дозе 2 мг, вне зависимости от массы тела ребенка, степени тяжести стеноза, начиная с 6 месячного возраста [6]. По данным РКИ именно дозы 1-2 мг позволяют быстро (в течение 1-2 часов) улучшать проходимость гортани и обладают большей продолжительностью действия [7]. Единственным официальным документом, содержащим информацию о лекарственном препарате, необходимую и достаточную для его эффективного и безопасного медицинского применения, является инструкция по применению [8]. Она в первую очередь является юридическим документом, определяющим ответственность производителя за возможные отрицательные последствия применения лекарственного препарата. Для того, чтобы избежать неэффективности последнего, либо развития нежелательных реакций, необходимо строгое соблюдение инструкции по применению [9]. В литературе так же описаны два режима дозирования препаратов. Что касается ГКС, при правильном применении препарата в дескалационном режиме (начиная с максимальной суточной дозы, снижая после получения клинического эффекта) достигается скорейший эффект, уменьшается длительность лечения и суммарная доза ГКС. Таким же образом нивелируются побочные эффекты лекарственного средства, а также пресловутый «синдром отмены», который развивается при применении препарата длительно в эскалационном режиме (начиная с наименьшей возможной дозы, увеличивая ее при недостаточном эффекте до оптимальной). Будесонид имеет благоприятный терапевтический индекс, что связано с его высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и ускорен-

ным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике. Отличительными особенностями будесонида от других препаратов этой группы являются: промежуточная липофильность, длительная задержка в ткани благодаря конъюгации с жирными кислотами и высокая активность в отношении кортикостероидного рецептора. Сочетание этих свойств определяет исключительно высокую эффективность и безопасность будесонида в ряду других и-ГКС. На сегодняшний день будесонид остается единственным ГКС, одобренным для беременных (категория риска В по классификации FDA). [10]

Будесонид – единственный ГКС, безопасность которого изучалась у кормящих матерей. [11] Это исследование показало, что после ингаляции в крови кормящих женщин в активном виде находится не более 1% от принятой дозы. Соответственно, с грудным молоком младенцы получают не более 0,3% от дозы принятой матерью, а концентрация будесонида в крови новорожденных в 300 раз меньше, чем в крови их матерей, получающих препарат. Необходимо отметить, что три ретроспективных и одно проспективное исследование у больных, получавших будесонид в детском и подростковом возрасте, не выявило отрицательного влияния препарата на итоговый рост во взрослом возрасте. [12,13] Фармакологическая группа и-ГКС в настоящее время представлена несколькими лекарственными средствами, которые значительно различаются по своей противовоспалительной активности, выраженности внегеномных эффектов и безопасности. Поэтому на практике следует учитывать многообразие ГКС и различия в клинической фармакологии этих препаратов. На сегодняшний день более 20 рандомизированных клинических исследований подтвердили высокую клиническую эффективность суспензии будесонида в лечении ОСЛТ, в том числе в отношении сокращения количества госпитализаций, сроков пребывания в стационаре, уменьшению потребности в дополнительных назначениях препаратов из других групп.

Цель исследования. Продемонстрировать фармакоэкономическую целесообразность использования и-ГКС в высоких дозах при оказании медицинской помощи больным ОСЛТ на догоспитальном этапе.

Материалы и методы

Исследования проводились на базах ГУЗ ЯО «Станция скорой медицинской помощи» и ГУЗ ЯО «Детская поликлиника № 5, № 1». За период с 2011 по 2016 гг. было проанализировано 46 выписных эпикризов детей, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ ЯО ИКБ №1 г. Ярославля, и 221 карта вызова к больным с ОСЛТ на базе станции СМП с января по сентябрь 2015 года: средства для купирования синдрома крупа, назначение антибиотиков и других препаратов, средняя продолжительность стационарного лечения, причины выписки из стационара, «прямые» затраты на лечение ОСЛТ в стационаре. Для обработки данных использовалась статистическое программное обеспечение «NanoStat 1,6», статистическую значимость различий между показателями определяли по корреляционному критерию Спирмена.

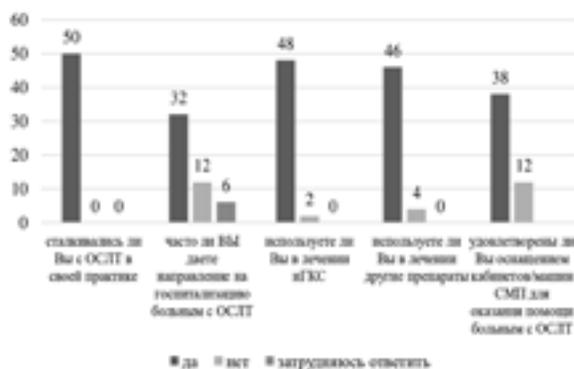


Рис.1. Анкетирование врачей



Рис.3. Тактика врачей СМП при оказании неотложной помощи

Результаты и обсуждение

По данным ГУЗ ЯО «Скорая медицинская помощь» г. Ярославля, ежегодно по поводу ОСЛТ обращаются за помощью 700 - 800 человек, что составляет 3-4% всех вызовов, обслуживаемых педиатрическими бригадами. В виду того, что у отечественных специалистов складываются определенные стереотипы в отношении ведения больных, было проведено анкетирование 50 врачей станции СМП, детских поликлиник, амбулаторий г. Ярославля и Ярославской области, Костромы, Вологды. Анкета состояла из 5 вопросов, касающихся принципов терапии и тактики ведения больного с ОСЛТ. Результаты анкетирования наглядно представлены на рисунке 1. Как следует из итогов опроса, несмотря на широкое использование и-ГКС в своей практике 64 % опрошенных предпочитает направление в стационар амбулаторному лечению.

При анализе выписных эпикризов из амбулаторных карт и карт вызовов было выявлено, что среди госпитализированных больных преобладали легкие формы ОСЛТ - 96,0%, среднетяжелые составили 4%, тяжелых форм не было. Более чем в половине случаев средняя продолжительность стационарного лечения составила 6,2 дня, что не является целесообразным, с учетом быстрого купирования явлений стеноза гортани при ОСЛТ I степени. В 45% случаев пациенты были выписаны на 2-3 день от начала заболевания. Ранняя выписка (на 2-3 день госпитализации) осуществлялась исключительно по требова-

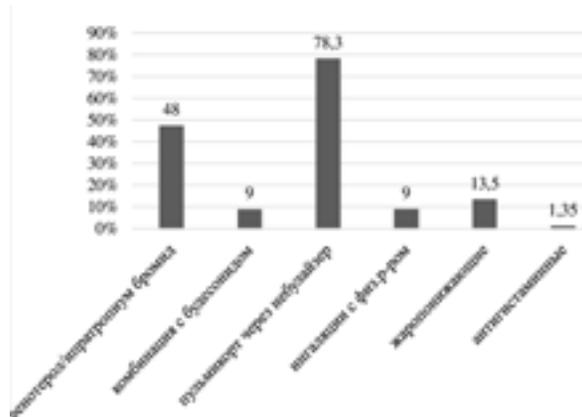


Рис.2. Препараты, используемые в лечении синдрома крупа на диагностическом этапе.

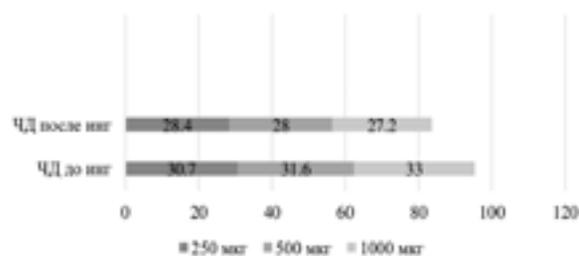


Рис.4. Выраженность инспираторной одышки при использовании различных доз будесонида.

нию матери. Антибактериальная терапия, несмотря на вирусную природу основного заболевания и отсутствие клинико-лабораторных признаков бактериальной инфекции, проведена 64,0% больным, в ряде случаев зафиксировано назначение энтеросорбентов и растворов для оральной регидратации, что косвенно свидетельствует о появлении симптомов кишечной дисфункции, вероятно, внутрибольничного происхождения. На догоспитальном этапе при оказании неотложной помощи использовались ингаляции фенотерола/ипратропия бромидом через небулайзер у 105 чел. (47,5%), 0,9% NaCl – у 20 (9,04%), жаропонижающие в 30 случаях (13,5%), парентеральное введение антигистаминных препаратов – у 3 (1,35%). Небулайзерную терапию будесонидом получили 174 ребенка (78,7%), преимущественно в низких дозах: 125 мкг - 1 чел. (0,57%), 250 мкг - 78 чел. (44,8%), 350 мкг - 1 чел. (0,57%), 500 мкг - 80 чел. (45,9%). В дозировке 1000 мкг, рекомендованной инструкцией и федеральными клиническими рекомендациями по лечению крупа (2016), препарат использовался лишь у 14 больных (8,04%) – (рисунок 2.)

После проведения лечебных мероприятий ввиду значительного улучшения состояния лечение на дому продолжили 28 детей (12,6%), госпитализированы - 89 (40,2%), оставлены в амбулаторных условиях по причине отказа родителей от госпитализации - 104 (47,05%) (рисунок 3).

После оценки средней ЧДД до и после ингаляции с будесонидом были получены данные, свидетельствующей о большей клинической эффективности высоких доз будесонида по сравнению с низкими, что выражалось в значительном уменьшении выраженности инспираторной одышки: ЧДД в среднем до ингаляции составила 33 в мин., после ингаляции - 27,2 в мин., в то время как при небулизации низкими дозами (125 – 500 мкг) положительная динамика была существенно ниже и отмечена не у всех больных. – (рисунок 4).

Применение высоких доз будесонида имело более выраженный клинический эффект в отношении уменьшения выраженности ДН.

Следует отметить, что госпитализация больных с ОСЛТ существенно повышает риск вирусного и бактериального суперинфицирования, полипрагмазии, необоснованного назначения антибиотиков и развития нежелательных лекарственных реакций, психотравмирующего воздействия на мать и ребенка и ведет к значительному увеличению расходов на лечение. При оценке прямых за-

трат на лечение 1 случая ОСЛТ в г. Ярославле сумма составила 11275,75 руб., за год – до 9 млн. руб.

Заключение

Таким образом, использование ингаляционных ГКС в высоких дозах, позволяет быстро купировать дыхательную недостаточность на дому и избежать госпитализации, что имеет значительные фармакоэкономические преимущества по сравнению со стационарным лечением. ■

Салова Александра Леонидовна - ассистент кафедры фтизиатрии; Мозжеухина Лидия Ивановна - зав. кафедрой педиатрии ИПДО, доктор медицинских наук, профессор; Козут Татьяна Александровна - доцент кафедры педиатрии ИПДО, кандидат медицинских наук; Челнокова Ольга Германовна - зав. кафедрой фтизиатрии, доктор медицинских наук, доцент; ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Автор, ответственный за переписку — Салова Александра Леонидовна, 8-996-697-01-54.

Литература:

1. Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К. Синдром крупа у детей: предраспорядки и доказательная медицина. Фарматека. 2018; 1(354): 17-8.
2. A randomized comparison of helium-oxygen mixture (Heliox) and racemic epinephrine for the treatment of moderate to severe croup. Weber J., Chudnofsky C., Younger J., Larkin G., Boczar M., Wilkerson M., Zuriekat G., Nolan B., Eicke D. J. Fam. Pract. 2011 Nov; 60(11): 680-1.
3. Rodrigo G. Chest. 2006 Nov; 130(5):1301-11.
4. Horvath G., Wanner A. Eur Respir J. 2006; 27:172-187
5. Barnes P.J. AJRCCM. 1998; 157: 1-53
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Пульмикорт.
7. Jonson D. Croup. Clinical Evidence. 2009; 03:321
8. ПРИКАЗ от 26 марта 2001 г. № 88. О введении в действие отраслевого стандарта «государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения.»
9. Васильев А.Н., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р., Парфенова Е.Ю., Еременкова Т.В. Инструкция по применению лекарственного препарата – ключевой элемент регистрационного досье. Научно-производственный журнал. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013; 5.
10. Княжеская Н.П., Чучалин А.Г. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) – основа противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. Эффективность, безопасность и области применения суспензии Пульмикорт (будесонид). РМЖ. Болезни дыхательных путей. Оториноларингология. 2008; 22:1515-19.
11. Fält A. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 798-802
12. Архипов В.В. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов. Практическая пульмонология. 2014; 1: 57-64.
13. Leung A., Kellner J., Johnson D. Viral croup: a current perspective. Paediatr Drugs. 2002; 4 (4):231-40.