

ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА КРУПА У ДЕТЕЙ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Когут Т.А., Мозжухина Л.И., Салова А.Л.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Ярославский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра педиатрии ИПДО, г. Ярославль, Россия**

Резюме. Проблема острого стенозирующего ларинготрахеита, в частности оказание экстренной помощи при данной патологии, остается по сей день актуальной. В статье представлен анализ терапии, тактики ведения больных с синдромом крупа, а также фармакоэкономическая эффективность использования высоких доз иГКС в Ярославской области.

Ключевые слова: синдром крупа, неотложная терапия, фармакоэкономика, инструкция по применению, догоспитальны

ГОСПИТАЛГА ЧЕЙИНКИ МЕЗГИЛДЕ КРУП СИНДРОМУН ДАРЫЛООДО ИНГАЛЯЦИЯЛЫК ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДДЕРДИН ЖОГОРКУ ДОЗАСЫ

Когут Т.А., Мозжухина Л.И., Салова А.Л.

**Россия Федерациясынын саламаттык сактоо министрлиги, Ярославль
мамлекеттик медициналык университети, Дипломдон кийинки
медициналык билим берүү институтунун педиатрия кафедрасы,
Ярославль ш., Россия Федерациясы**

Корутунду. Курч мүнөздөгү стеноздоочу ларинготрахеиттин маселелери, атап айтканда, бул дартка шашылыш жардам көрсөтүү актуалдуу бойдон калууда. Макалада Ярославль облусунда круп синдрому менен жабыркаган бейтаптарды дарылоонун, бейтапты кароонун, ошондой эле ингаляциялык глюкокортикостероиддердин жогорку дозасынын фармакоэкономикалык натыйжалуулугунун талдоосу көрсөтүлгөн.

Түйүндүү сөздөр: круп синдрому, шашылыш дарылоо, фармакоэкономика, колдонуу боюнча нускама, госпиталга чейинки

HIGH DOSES OF INHALATION GLUCOCORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF THE CROUP SYNDROME IN CHILDREN AT THE PRE-HOSPITAL STAGE

Kogut, T.A., Mozzhukhina, L.I., Salova, A.L.

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pediatrics, Yaroslavl, Russia

Resume. The problem of acute stenosing laryngotracheitis, in particular providing emergency care in this disease remains relevant to this day. The article presents the analysis of the treatment tactics of patients with the syndrome of croup and pharmacoeconomic efficiency of the use of high doses of inhaled steroids in the Yaroslavl region.

Key words: croup syndrome, emergency care, pharmacoeconomics, application instructions, pre-hospital stage

Введение. Острый стенозирующий ларинготрахеит (ОСЛТ, синдром крупа) остается частой причиной обструкции верхних дыхательных путей у детей от 6 месяцев до 6 лет. В большинстве случаев в роли этиологических факторов ОСЛТ выступают респираторные вирусы, в первую очередь, вирус парагриппа. Симптомокомплекс клинических проявлений ОСЛТ включает осиплость голоса, грубый «лающий» кашель и разную степень инспираторной одышки от «шумноватого» дыхания до асфиксии [12]. Стенотические явления, как правило, развиваются за короткий промежуток времени,

что позволяет отнести ОСЛТ к неотложным состояниям, требующим незамедлительного (в течение 30-60 мин.) оказания медицинской помощи. К средствам фармакотерапии крупа, имеющим надежную доказательную базу, относятся системные и ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), рацемический адреналин и гелий-кислородная смесь (гелиокс). Результаты проведенных исследований не выявили существенных преимуществ гелиокса и рацемического адреналина по сравнению с ГКС. Гелиокс, в свою очередь, более дорогостоящий и может применяться только в стационарных

условиях [15]. 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. Известно, что ГКС обладают несколькими механизмами действия, в т. ч. геномным и внегеномным [14,9]. При реализации геномного механизма наступление эффекта от ингаляционного ГКС (иГКС) можно ожидать дни, а иногда недели [7]. Ввиду того, что помощь при ОСЛТ необходимо оказать незамедлительно, необходимо использовать внегеномный механизм действия иГКС, который проявится уже через 15-30 минут. Для этого необходимы высокие дозы иГКС. До сих пор, несмотря на клинические рекомендации по лечению ОСЛТ у детей, инструкцию по применению иГКС, в практическом здравоохранении с целью купирования синдрома крупа используют очень низкие дозы стероидов (от 125 до 250 мкг). В инструкцию 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 [3]. По данным РКИ именно дозы 1-2 мг позволяют быстро (в течение 1-2 часов) улучшать проходимость гортани и обладают большей продолжительностью действия [10]. Как известно, инструкция по применению – это официальный документ, содержащий информацию о лекарственном препарате, необходимую и достаточную для его эффективного и безопасного медицинского применения [6]. Инструкция по применению в первую очередь является юридическим документом, определяющим ответственность производителя за возможные отрицательные последствия применения лекарственного препарата. Необходимо строгое ее соблюдение во избежание неэффективности последнего, либо развития нежелательных реакций [2]. При правильном применении

препарата в деэскалационном режиме (начиная с максимальной суточной дозы, снижая после получения клинического эффекта) достигается скорейший эффект, уменьшается длительность лечения и суммарная доза иГКС. Вместе с этим 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 ускоренным 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 иГКС. На сегодняшний день будесонид остается единственным ГКС, одобренным для беременных (категория риска В по классификации FDA) [4]. Анализ Шведского регистра новорожденных показал, что в период беременности за три года будесонид в Швеции получали 2968 беременных женщин. При этом прием препарата не оказал нежелательного влияния на продолжительность беременности, рост и вес новорожденных, риск рождения мертвого плода или близнецов [11]. Будесонид – единственный ГКС, безопасность которого изучалась у кормящих матерей [8]. 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 [1]. Фармакологическая группа иГКС 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, уменьшения потребности в дополнительных назначениях [5, 13].

Цель исследования. Продемонстрировать фармакоэкономическую целесообразность использования иГКС 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» (станция СМП) и ГУЗ ЯО «Детская поликлиника №5», ГУЗ ЯО «Детская поликлиника №1». За период с 2011 по 2016 гг. было проанализировано 46 выписных эпикризов детей, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ ЯО «Инфекционная клиническая больница №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.

Результаты исследования и их обсуждение. По данным станции СМП г. Ярославля, ежегодно по поводу ОСЛТ обращаются за помощью 700-800 человек, что составляет 3-4% всех вызовов, обслуживаемых педиатрическими бригадами. Ввиду того, что у отечественных специалистов скла-

дываются определенные стереотипы в отношении ведения больных, было проведено анкетирование 50 врачей станции СМП, детских поликлиник, амбулаторий г. Ярославля и Ярославской области, городов Костромы и 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 иГКС в своей практике (96% опрошенных), большинство предпочитает направление в стационар амбулаторному лечению.

Рисунок 1

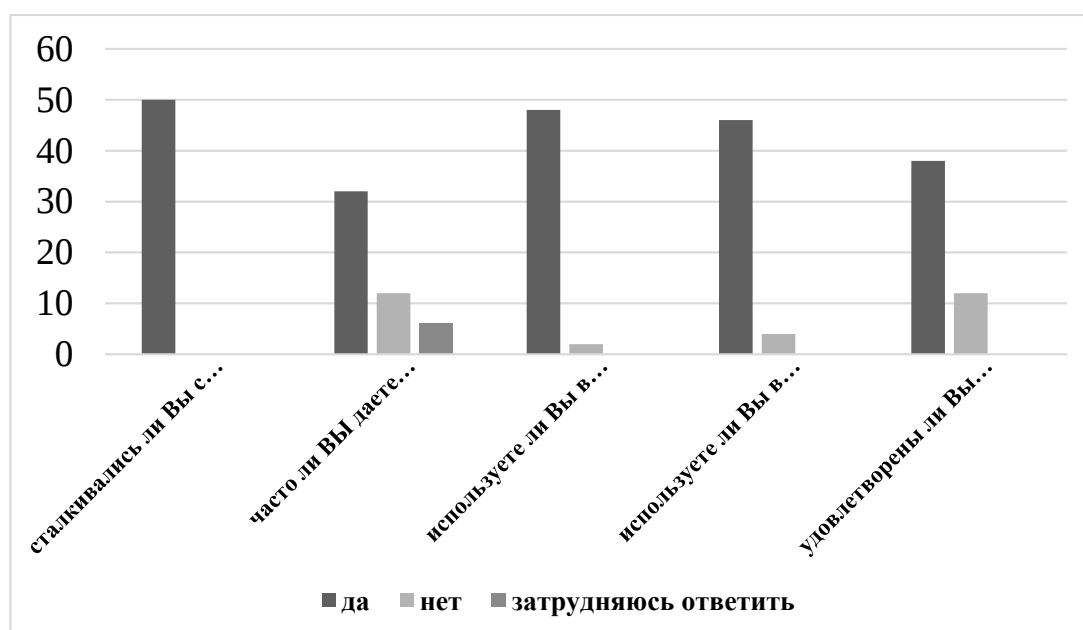


Рисунок 1. Результаты анкетирования врачей.

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 требованию 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 энтеро-

сорбентов 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%; рис. 2).

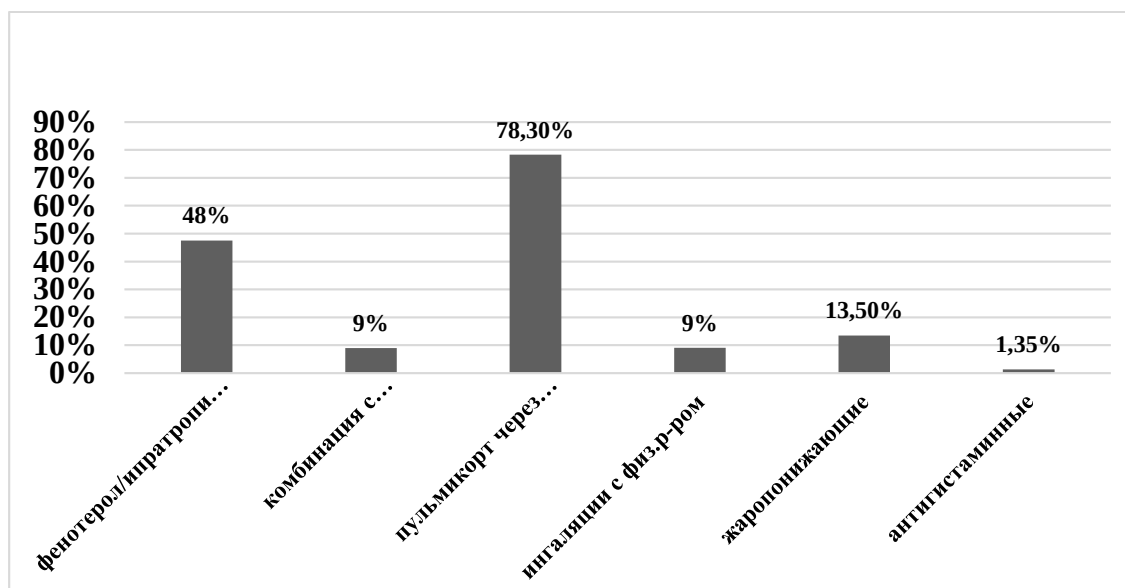


Рисунок 2. Препараты, используемые в лечении синдрома крупа у детей на догоспитальном этапе.

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%) (рис. 3).

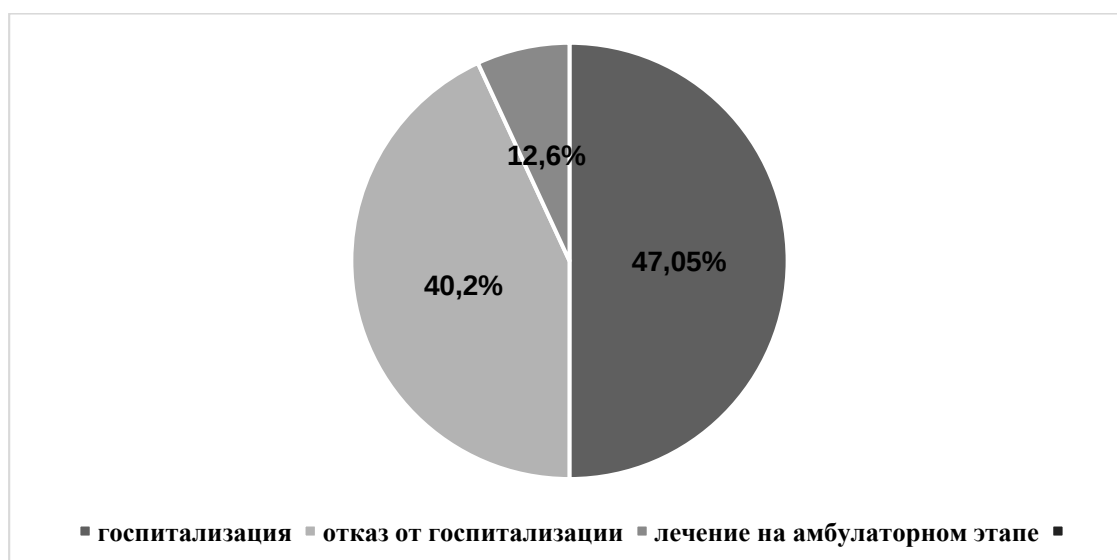


Рисунок 3. Тактика врачей станции СМП при оказании неотложной помощи.

После оценки средней частоты дыхания (ЧД) до и после ингаляции с будесонидом были получены данные, свидетельствующие о большей клинической эффективности высоких доз будесонида по сравнению с низкими, что выражалось в значительном уменьшении выраженности инспираторной

одышки: ЧД 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 (рис. 4).

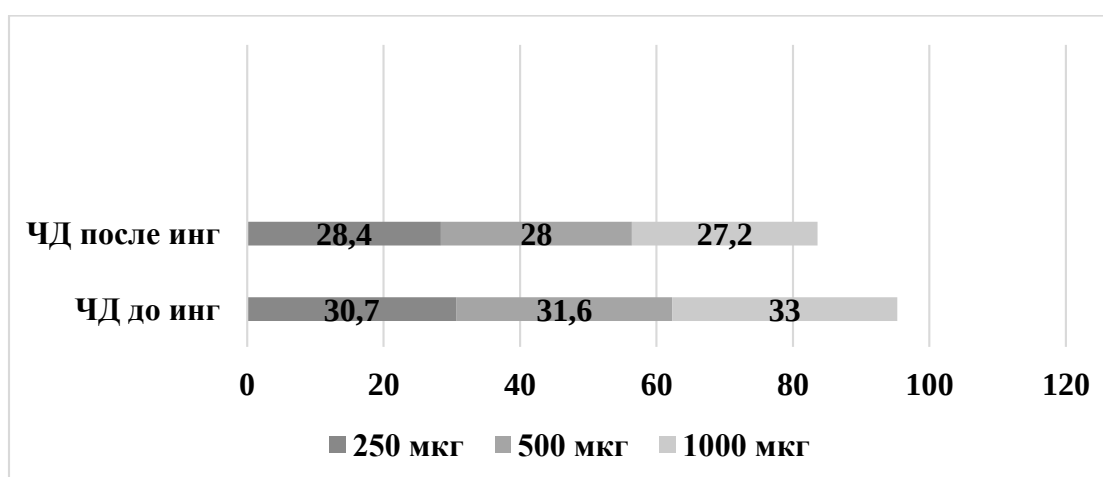


Рисунок 4. Выраженность инспираторной одышки при использовании различных доз будесонида.

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

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 затрат на

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

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

Литература

1. Архипов В.В. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов. Практическая пульмонология 2014, № 1, С. 57-64.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата – ключевой элемент регистрационного досье. А.Н. Васильев, Е.В. Гавришина, Р.Р. Ниязов, Е.Ю. Парфенова, Т.В. Еременкова. Научно-производственный журнал. Разра-

ботка и регистрация лекарственных средств №5, ноябрь 2013.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Пульмикорт.

4. 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.

5. Орлова С.Н, Рывкин А.И. и соавторы. Опыт организации медицинской помощи детям, страдающими стенозирующими ларинготрахеитами в Ивановской области. // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2007. - том 12.- №3-4. - С. 168-169.

6. ПРИКАЗ от 26 марта 2001 г. № 88. О введении в действие отраслевого стандарта «государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения».

7. Barnes PJ et al. AJRCCM 1998; 157: 1-53.
8. Fält A et al. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 798-802.
9. Horvath G, Wanner A. Eur Respir J 2006; 27:172–187.
10. Jonson D. Croup. Clinical Evidence. 2009; 03:321.
11. Kallen B et al. Obstet Gynecol 1999; 93:392–5. и Ericson A et al. Information from Medical Product Agency 1999; 1:8-11.
12. Viral croup: a current perspective. Leung AK, Kellner JD, Johnson DW. Paediatr Drugs. 2002; 4(4):231-40.
13. Leung A.K., Kellner J.D., Johnson D.W. Viral croup: a current perspective // J. Pediatr. Health. Care. - 2004. - V. 18, № 6. - R 297-301.
14. Rodrigo GJ. Chest. 2006 Nov; 130(5):1301-11.
15. A randomized comparison of helium-oxygen mixture (Heliox) and racemic epinephrine for the treatment of moderate to severe croup. Weber JE¹, Chudnofsky CR, Younger JG, Larkin GL, Boczar M, Wilkerson MD, Zuriekat GY, Nolan B, Eicke DM. J Fam Pract. 2011 Nov;60(11):680-1.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН

Алискандиев А.М., Арсланова А.Ю., Алискандиева З.А., Израилов М.И.

**Дагестанский Государственный медицинский университет
Детская республиканская клиническая больница им.Н.М. Кураева
г. Махачкала, Россия**

Резюме. В различных климатических зонах Республики Дагестан у детей раннего возраста внебольничная пневмония была легкой и среднетяжелой с умеренными проявлениями интоксикации и умеренной активностью воспалительного процесса со стороны лабораторных показателей. Данные клинические особенности следует учитывать при организации лечебного процесса при ВП.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, климатические зоны.