

Л.М. Огородова¹, Ф.И. Петровский²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск

² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

Фармакотерапия острого стенозирующего ларинготрахеита. Какие препараты имеют доказательную базу?

Контактная информация:

Петровский Федор Игоревич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии с курсом аллергологии и клинической иммунологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии

Адрес: 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40, тел.: (3467) 32-45-88; e-mail: fedor_petrovsky@mail.ru

Статья поступила: 23.12.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Острый стенозирующий ларинготрахеит является самой распространенной причиной обструкции верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет; представляет собой быстро развивающийся синдром, включающий лающий кашель, осиплость голоса, стридорозное дыхание. Заболевание может сопровождаться развитием дыхательной недостаточности и асфиксии, поэтому рациональная фармакотерапия должна быть хорошо известна педиатрам и врачам скорой помощи. В обзоре приведено описание препаратов, эффективность которых подтверждена убедительной доказательной базой.

Ключевые слова: острый стенозирующий ларинготрахеит, симптомы, течение, осложнения, лечение.

Острый стенозирующий ларинготрахеит (ОСЛТ) является самой распространенной причиной обструкции верхних дыхательных путей у детей в возрасте 6 мес — 6 лет и представляет собой быстро развивающийся синдром, включающий лающий кашель, осиплость голоса, стридорозное дыхание и дыхательную недостаточность, которым часто предшествуют острый ринит и повышение температуры [1–3]. Большинство случаев этого заболевания связаны с ОРВИ, вызванной, как правило, вирусами парагриппа или гриппа [3, 4]. К счастью, у большинства детей регистрируются легкие симптомы, которые самостоятельно разрешаются в течение 48 ч [3, 4]. Среднетяжелое и тяжелое течение наблюдается неча-

сто, однако, выраженная обструкция может приводить к развитию дыхательной недостаточности и асфиксии [1–4]. Для родителей симптомы заболевания выглядят пугающе, в силу чего ОСЛТ является одной из распространенных причин обращения за неотложной помощью. Поскольку это состояние является потенциально жизнеугрожающим, его рациональная фармакотерапия должна быть хорошо известна педиатрам и врачам скорой помощи. Вместе с тем, в отечественной литературе часто встречаются рекомендации, не содержащие описания препаратов, эффективность которых доказана, или предлагающие применение лекарственных средств и иных воздействий, эффективность которых, по меньшей мере,

L.M. Ogorodova¹, F.I. Petrovskiy²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk

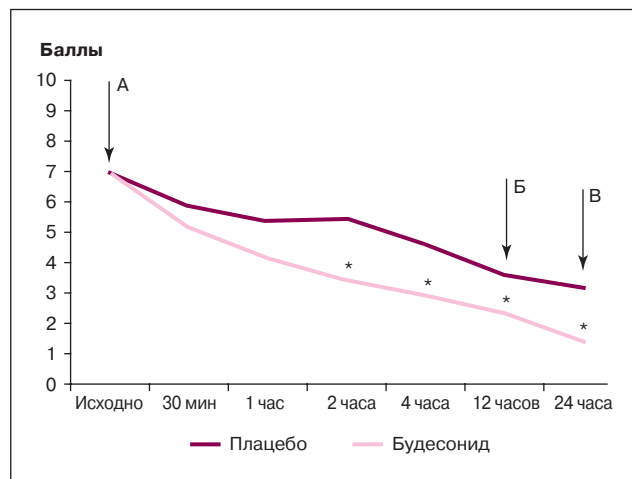
² Hanty-Mansiysk State Medical Academy

Pharmacotherapy of acute stenosing laryngotracheitis. What drugs are data-based?

Acute stenosing laryngotracheitis is the most common cause of the upper respiratory tract obstruction in children at the age of 6 months to 6 years old. It is the rapidly occurring syndrome, consisting of barking cough, hoarseness, stridor. The disease can be associated with development of respiratory failure and asphyxia, so pediatricians and emergency care doctors must be well aware of rational pharmacotherapy of this condition. The review contains the descriptions of the drugs, which efficacy is confirmed by convincing evidence database.

Key words: acute stenosing laryngotracheitis, symptoms, course, complications, treatment.

Рис. 1. Динамика модифицированного индекса Уэстли при среднетяжелом/тяжелом (4–17 баллов) остром стенозирующем ларинготрахеите у детей в возрасте 7 мес — 9 лет 8 мес на фоне применения суспензии будесонида в дозе 2 мг и плацебо



Примечание. А — будесонид суспензия в дозе 2 мг или плацебо; Б — будесонид суспензия в дозе 1 мг или плацебо; В — будесонид суспензия в дозе 1 мг или плацебо; * — $p < 0,05$.

сомнительна. Так, например, рекомендуется использовать «индукторы интерферонов», противовирусные препараты, муколитические средства, витамины, антибиотики. Данный обзор посвящен рациональной фармакотерапии ОСЛТ, имеющей необходимую доказательную базу.

Системные кортикостероиды

В течение длительного времени системные кортикостероиды оставались основой терапии ОСЛТ [3]. Системные кортикостероиды сокращают время пребывания в палате интенсивной терапии, снижают продолжительность госпитализации, частоту повторных обращений за медицинской помощью и интубаций [3, 5]. Проведенные исследования свидетельствуют о высокой эффективности преднизолона, дексаметазона как при приеме внутрь, так и при парентеральном назначении [3, 5]. Совокупность имеющихся данных не позволяет делать однозначный вывод о преимуществах одного системного препарата перед другим или какого-либо из путей введения [3, 5]. Было показано, что при однократном применении внутрь преднизолона в дозе 1,0 мг/кг, дексаметазона в дозах 0,15; 0,3 и 0,6 мг/кг имеют сопоставимую клиническую эффективность [3, 5]. Таким образом, нет необходимости использовать чрезмерно высокие дозы препаратов (в отечественной литературе рекомендуется применять преднизолон в дозах до 10 мг/кг). В мета-анализе данных нескольких рандомизированных исследований была установлена прямая зависимость эффективности системных кортикостероидов от дозы, которая варьировала от 0,05 до 0,66 мг/кг по дексаметазону [6].

Следовательно, неоправданно низкие дозы назначаться также не должны (0,05 мг/кг в приведенном примере). Несмотря на то, что не проводилось сравнений эффективности однократного и многократного дозирования системных кортикостероидов, повторное назначение этих препаратов представляется в целом нецелесообразным, т.к. однократного применения достаточно в большинстве случаев, о чем свидетельствуют многочисленные исследования [3, 5]. Многие существующие руководства рекомендуют использовать дексаметазон, что основано на большей продолжительности действия этого препарата в сравнении с альтернативными средствами [3, 4, 7]. Поскольку публикаций, позволяющих определить оптимальную дозу, недостаточно, рекомендуемая дозировка дексаметазона составляет 0,6 мг/кг, что представляется разумным в связи с высокой эффективностью, относительной безопасностью и дешевизной [3, 4, 7]. Необходимо отметить, что применение системных кортикостероидов оправдано при любой степени тяжести ОСЛТ, в том числе легкой [3, 5].

Ингаляционные кортикостероиды

Ингаляционные кортикостероиды широко используются в терапии бронхиальной астмы у детей. Несмотря на очевидные теоретические предпосылки (высокая местная противовоспалительная и противоотечная активность, возможный быстрый эффект за счет непосредственной доставки к месту воспаления), изучение эффективности ингаляционных кортикостероидов началось только в начале 90-х годов XX века [8]. Первая публикация описывает результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности суспензии будесонида (Пульмикорт, суспензия для небулайзера) при среднетяжелых/тяжелых проявлениях ОСЛТ у детей в возрасте 3 мес — 4,9 лет и выраженности симптомов более 5 баллов (модифицированная шкала крупа Уэстли*) [8]. Было установлено, что через 2 ч после ингаляции 2 мг суспензии будесонида выраженность симптомов снизилась почти в 2 раза (с 8 баллов до 4,5), при этом в группе получавших плацебо показатель остался неизменным [8]. Схожие данные были описаны в работе Godden и коллег, результаты которой заслуживают отдельного отражения, т.к. наблюдение проводилось в течение более длительного времени, вплоть до 28 ч после госпитализации [10]. В подгруппе пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением ОСЛТ достоверное улучшение клинической картины наблюдалось уже через 2 ч и сохранялось далее (рис. 1) [10]. Применение ингаляционного кортикостероида сопровождалось меньшим временем пребывания в стационаре (на 33%) [10]. Полученные данные представляются особенно значимыми, поскольку при улучшении состояния пациенты выбывали, а под наблюдением оставались больные с тяжелым течением ОСЛТ. Несмотря на это, положительная динамика сохранялась, что свидетельствует о высокой клинической эффективности суспензии будесонида.

* Тяжесть течения крупа по шкале Уэстли (индекс Уэстли) определяется как сумма баллов выраженности отдельных симптомов; показатель изменяется от 0 (нет симптомов) до 17 (максимальные проявления) баллов. Существует несколько модификаций шкалы крупа Уэстли; оригинальная шкала учитывает следующие симптомы: стридор (0–2 балла), втяжение уступчивых мест грудной клетки (0–3 балла), свобода дыхания (0–2 балла), цианоз при дыхании атмосферным воздухом (0–5 баллов), сознание (0–5 баллов) [9].

Положительные результаты использования этого ингаляционного кортикостероида описаны также в группе больных с легкими/среднетяжелыми симптомами ОСЛТ. Показано, что у пациентов с индексом Уэстли от 2 до 7 баллов назначение суспензии будесонида приводило к быстрому (в течение первых 4 ч) и клинически значимому улучшению (с 4 до 1 балла) [11]. Удовлетворительный ответ на терапию через 4 ч отмечался у 70% пациентов, получавших ингаляционный кортикостероид, и только у 37% в группе плацебо [11].

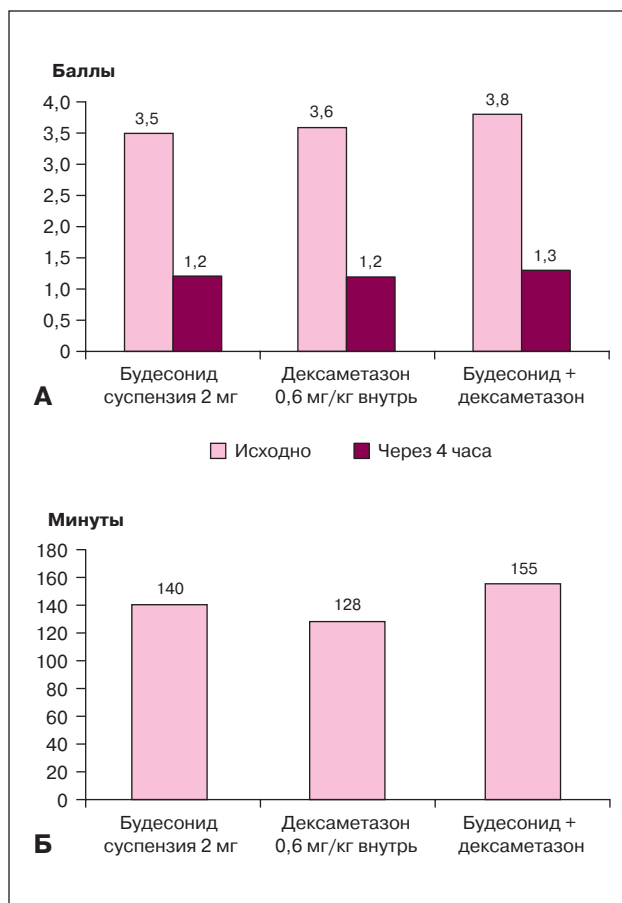
Результаты этих исследований послужили стимулом для дальнейшего изучения эффективности суспензии будесонида при ОСЛТ. Основной задачей стало сопоставление результатов терапии при применении ингаляционного кортикостероида и препаратов системного действия.

При сравнении суспензии будесонида (2 мг ингаляционно), дексаметазона (0,6 мг/кг внутрь) и комбинации этих препаратов у детей в возрасте 3 мес — 5 лет с легким/среднетяжелым течением ОСЛТ (от 2 баллов по шкале Уэстли) было установлено, что все предложенные варианты терапии обладают одинаковой эффективностью (рис. 2) [12]. Обращает внимание, что около 80% детей во всех трех группах были выписаны не позднее 4 ч после обращения за помощью [12]. Вероятнее всего, комбинировать 2 кортикостероида с разными путями введения нецелесообразно [3]. Вместе с тем, в популяции пациентов с более тяжелым течением (от 3 баллов по шкале Уэстли) были получены результаты, свидетельствующие, что подобный подход (комбинация системного и ингаляционного кортикостероидов) обеспечивает более быстрый клинический ответ [13]. Было показано, что при дополнительном назначении суспензии будесонида (2 мг) к терапии дексаметазоном (0,6 мг/кг внутрь) 84% пациентов имеют клинически значимое улучшение через 4 ч, тогда как при монотерапии дексаметазоном — всего 56% [13].

Необходимо отметить, что доказательства клинической эффективности ингаляционного применения гидрокортизона, преднизолона или любого другого кортикостероида, используемого системно, не опубликованы. В сравнении с ингаляционными кортикостероидами препараты системного действия имеют лишь незначительную местную активность. Известно, что при ингаляционном назначении (при помощи небулайзера) значительная доля номинальной дозы проглатывается, и в условиях высокой биодоступности проглоченной фракции (60% для гидрокортизона и 100% для преднизолона и метилпреднизолона) эффект будет реализован только за счет системного, но не местного действия. Таким образом, выбор гидрокортизона, преднизолона и подобных им средств для ингаляционного применения не оправдан. Помимо будесонида изучалась также возможность применения флутиказона пропионата в дозе 2 мг при помощи дозирующего аэрозольного ингалятора, однако, различий с плацебо установлено не было [14].

Необходимо отметить, что единственным ингаляционным кортикостероидом с доказанной эффективностью при ОСЛТ является суспензия будесонида (более 20 рандомизированных исследований) [1, 3–5]. Благодаря зна-

Рис. 2. Динамика индекса Уэстли (А) и время, проведенное в отделении неотложной терапии (Б) при легком/среднетяжелом (от 2 баллов) остром стенозирующем ларинготрахеите у детей в возрасте 3 мес — 5 лет на фоне применения суспензии будесонида в дозе 2 мг, дексаметазона в дозе 0,6 мг/кг и комбинации этих препаратов



чительной научной базе, подкрепленной результатами Кокрановского систематического обзора 2011 г. [5], в показания для применения препарата Пульмикорт (суспензия будесонида для небулайзерной терапии) включен стенозирующий ларинготрахеит, что, несомненно, расширяет возможности фармакотерапии этого заболевания.

Небулайзерная терапия адреналином

Адреналин используется для лечения ОСЛТ уже в течение длительного времени; его эффективность была подтверждена во многих клинических исследованиях [2–4]. Ингаляции адреналина при помощи небулайзера сопровождаются быстрым — в течение 10–30 мин — улучшением симптоматики, которое сохраняется, однако, только в течение 1–2 ч [3, 4]. Стоит заметить, что обычные ингаляции адреналина при помощи небулайзера не уступают в эффективности доставке при интермиттирующем положительном давлении [3]. В большинстве работ изучался рацемический (синтетический) адреналин, при этом в рамках рандомизированного контролируемого исследования было показано, что L-адреналин (использующийся в нашей стране) имеет такую же эффективность [3]. При сравнительной оценке адреналина и суспензии

будесонида при среднетяжелом ОСЛТ было установлено, что применение обоих препаратов приводит к одинаковому улучшению симптоматики через 1–2 ч [15]. Вместе с тем, необходимо понимать, что адреналин и кортикостероиды (системные или ингаляционные) не являются альтернативными вариантами терапии [3, 4, 7]. Адреналин должен рассматриваться как средство, позволяющее быстро, но ненадолго, улучшить проходимость гортани; кортикостероиды, эффект которых развивается через 1–2 ч (по данным плацебоконтролируемых исследований), обладают большей продолжительностью действия. Несмотря на то, что введение этого препарата разрешается при ОСЛТ самостоятельно, использование только адреналина может потребовать повторных ингаляций этого препарата [3, 15]. В работе, результаты которой представлены выше, дополнительные ингаляции адреналина потребовались у 3% пациентов, получавших суспензию будесонида, и 10% больных, которым изначально вводили адреналин ингаляционно [15]. Необходимо также помнить о возможности развития синдрома отдачи при применении адреналина. Целесообразность назначения адреналина совместно с системными и ингаляционными кортикостероидами не только очевидна, она также была продемонстрирована в исследовании Duman и коллег [16]. Было установлено, что небулайзерная терапия адреналином в сочетании с суспензией будесонида (ингаляционно) или дексаметазоном (внутримышечно) сопровождается лучшей динамикой симптомов, меньшей потребностью в дополнительных ингаляциях адреналина в сравнении с монотерапией дексаметазоном [16].

Тяжелое течение ОСЛТ, нарастающая дыхательная недостаточность требуют незамедлительного назначения адреналина при помощи небулайзера [3, 4, 7]. При этом в качестве носителя предпочтителен кислород, а не атмосферный воздух. Стандартная дозировка для небулайзерной терапии составляет 4 мл 0,1% раствора (неразведенного) [3, 4, 7]. Не рекомендуется повторное ингаляционное введение адреналина в течение 1 ч. Обычно адреналин переносится хорошо, его применение может вызывать незначительную тахикардию и бледность [3].

Заключение

Несмотря на то, что выбор препаратов при ОСЛТ невелик, эти лекарственные средства хорошо изучены, эффективны, а также относительно безопасны. Общие принципы выбора фармакотерапии ОСЛТ приведены в таблице вместе с классификацией тяжести, которая использовалась при проведении исследований.

При принятии решения о назначении конкретного препарата и способа его применения необходимо учитывать клиническую картину, эмоциональное состояние пациента. Важно, чтобы путь введения не создавал дополнительного беспокойства для ребенка, поскольку это может приводить к усилению обструкции [1, 4, 7]. Если клиническая картина требует использования адреналина при помощи небулайзера, разумным будет его совместное назначение с суспензией будесонида, поскольку препараты можно смешивать, и это не будет сопровождаться дополнительным стрессом для малыша. При рвоте предпочте-

Таблица. Общие принципы выбора фармакотерапии при остром стенозирующем ларинготрахеите. Адаптировано с изменениями из I. Syed et al., 2009; S. Rajapaksa, M. Starr, 2010; D. Johnson, 2009 [2, 3, 6]

Оценка тяжести острого стенозирующего ларинготрахеита			
Степень тяжести определяется по максимально выраженному признаку			
Легкое	Среднетяжелое	Тяжелое	Жизнеугрожающее
Редкий лающий кашель	Частый лающий кашель		
Отсутствие стридора в состоянии покоя	Слышимый стридор	Выраженный стридор	
Втяжения уступчивых мест грудной клетки в состоянии покоя нет	Втяжение уступчивых мест грудной клетки в состоянии покоя		
Вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвует	Вспомогательная мускулатура в акте дыхания участвует незначительно	Значительное участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	Максимальное участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания
–	Ребенок беспокоен, выглядит уставшим	Ребенок возбужден, выглядит обессиленным	Спутанное сознание, сонливость, ребенок апатичен
Нормальная ЧСС	Увеличенная ЧСС	Значительно увеличенная ЧСС	Значительно увеличенная ЧСС или снижение ЧСС
Может говорить и принимать пищу	Способность принимать пищу и говорить несколько ограничена	Повышенная ЧДД, не может принимать пищу или говорить из-за одышки	«Немое легкое»
–	–	Выраженная бледность, низкий тонус скелетной мускулатуры	Цианоз

Таблица. Продолжение

Оценка тяжести острого стенозирующего ларинготрахеита			
Степень тяжести определяется по максимально выраженному признаку			
Легкое	Среднетяжелое	Тяжелое	Жизнеугрожающее
Принципы терапии			
		Госпитализация	
		Кислород	
		Адреналин ингаляционно при помощи небулайзера 4 мл 0,1% Не разводить По возможности в качестве газа-носителя использовать кислород	
Суспензия будесонида при помощи небулайзера 2 мг или дексаметазон 0,6 мг/кг внутрь или преднизолон 1,0 мг/кг внутрь	Суспензия будесонида при помощи небулайзера 2 мг или дексаметазон 0,6 мг/кг внутрь или дексаметазон 0,6 мг/кг внутримышечно или внутривенно		Дексаметазон 0,6 мг/кг внутривенно
Повторная оценка состояния каждые 1–2 ч			–
Выписка (если пациент был госпитализирован) при улучшении и отсутствии стридора в состоянии покоя через 4 ч		–	–
При недостаточной эффективности повторное назначение кортикостероидов (ингаляционных или системных) каждые 12 ч в течение последующих 24 ч			–

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений.

ние также должно отдаваться ингаляционному введению будесонида, как менее болезненному и беспокоящему пациента в сравнении с внутримышечным или внутривенным введением. Если выбор делается в пользу парентерального пути, то целесообразно внутривенное введение,

поскольку этот доступ может понадобиться для применения и других препаратов, если состояние ребенка того потребует. И, наконец, необходимо помнить, что ОСЛТ может рецидивировать, а при многократном повторном введении системные кортикостероиды небезопасны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Верткин А.Л. Круп. *Лечащий врач*. 2003; 3: 61–65.
2. Zoorob R., Sidani M., Murray J. Croup: an overview. *Am Fam Physician*. 2011; 83 (9): 1067–73.
3. Johnson D. Croup. *Clinical Evidence*. 2009; 03: 321.
4. Syed I., Tassone P., Sebire P. et al. Acute management of croup in children. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2009; 70 (1): 4–6.
5. Russell K.F., Liang Y., O'Gorman K. et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 1: CD001955.
6. Kairys S.W., Olmstead E.M., O'Connor G.T. Steroid treatment of laryngotracheitis: a meta-analysis of the evidence from randomized trials. *Pediatrics*. 1989; 83: 683–693.
7. Rajapaksa S., Starr M. Croup — assessment and management. *Australian family physician*. 2010; 39 (5): 280–282.
8. Husby S., Agertoft L., Mortensen S. et al. Treatment of croup with nebulised steroid (budesonide): a double blind, placebo controlled study. *Arch Dis Child*. 1993; 68 (3): 352–5.
9. Westley C.R., Cotton E.K., Brooks J.G. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup. *Am J Dis Child*. 1978; 132: 484–7.

10. Godden C.W., Campbell M.J., Hussey M. Double blind placebo controlled trial of nebulised budesonide for croup. *Arch Dis Child*. 1997; 76 (2): 155–8.
11. Klassen T.P., Feldman M.E., Watters L.K. et al. Nebulized budesonide for children with mild-to-moderate croup. *N Engl J Med*. 1994; 331 (5): 285–9.
12. Klassen T.P., Craig W.R., Moher D. et al. Nebulized budesonide and oral dexamethasone for treatment of croup: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 279 (20): 1629–32.
13. Klassen T.P., Watters L.K., Feldman M.E. et al. The efficacy of nebulized budesonide in dexamethasone-treated outpatients with croup. *Pediatrics*. 1996; 97 (4): 463–6.
14. Roorda R.J., Walhof C.M. Effects of inhaled fluticasone propionate administered with metered dose inhaler and spacer in mild to moderate croup: a negative preliminary report. *Pediatr Pulmonol*. 1998; 25 (2): 114–7.
15. Fitzgerald D., Mellis C., Johnson M. et al. Nebulized budesonide is as effective as nebulized adrenaline in moderately severe croup. *Pediatrics*. 1996; 97 (5): 722–5.
16. Duman M., Ozdemir D., Atasever S. Nebulised L-epinephrine and steroid combination in the treatment of moderate to severe croup. *Clin Drug Investig*. 2005; 25 (3): 183–9.