

Рациональная антибиотикотерапия в педиатрической практике

Продолжение. Начало на стр. 23.

Данные показали, что Цефутил является эффективным антибактериальным препаратом для эмпирического лечения при внебольничных пневмониях у детей. Энтеральное применение этого препарата не сопровождалось клинико-лабораторными признаками манифестации антибиотик-ассоциированной диареи и экзокринной дисфункцией поджелудочной железы и гепатобилиарной системы во время лечения и после его окончания.

Полученные результаты дают основание рекомендовать данный препарат для использования в лечении внебольничных пневмоний у детей любого возраста.

О целесообразности проведения ступенчатой антибактериальной терапии при лечении внебольничных пневмоний рассказала **заведующая кафедрой госпитальной педиатрии и детских инфекционных заболеваний Украинской медицинской стоматологической академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Александровна Крючко.**



— Несмотря на успехи современной медицины, пневмония остается серьезной проблемой, особенно для детей раннего возраста. Согласно данным ВОЗ за 2009 г., пневмония ежегодно уносит жизни примерно 1,8 млн детей в возрасте до 5 лет. Украина относится к странам со средним уровнем смертности детского населения от внебольничной пневмонии — 5-10%.

Комплекс лечебных мероприятий при лечении внебольничной пневмонии включает проведение антибактериальной, дезинтоксикационной, симптоматической (назначение отхаркивающих, муколитических, противокашлевых, жаропонижающих средств) терапии, применение общеукрепляющих и иммуномодулирующих препаратов, физиотерапевтические методы и лечебную физкультуру. И все же основным методом лечения данного заболевания является антибиотикотерапия. На сегодняшний день считается, что наилучший результат в лечении внебольничной пневмонии достигается при назначении антибиотиков в течение первых 8 ч от начала заболевания. При выборе антибактериального препарата необходимо учитывать спектр наиболее распространенных возбудителей и их резистентность, а также фармакодинамические особенности антибиотика (способность проникновения в очаг воспаления).

Наиболее современным подходом к антибактериальной терапии внебольничной пневмонии является проведение ступенчатой терапии. Данная тактика помогает сократить продолжительность парентерального введения антибиотика, снизить риск присоединения нозокомиальной инфекции, развития постинъекционных осложнений, сократить длительность лечения и сохранить при этом высокую клиническую эффективность

терапии. Существует два вида ступенчатой терапии: классическая и последовательная. Первая предполагает переход с парентерального введения на пероральный прием одного и того же антибиотика.

Последовательная ступенчатая терапия подразумевает переход с парентерального введения препарата одной группы на пероральный прием препарата той же группы.

Переход на пероральный прием препарата должен происходить в сроки, когда доказан адекватный клинический и лабораторный ответ на начатую терапию, а также при наличии нормальной гастроинтестинальной абсорбции.

При проведении ступенчатой терапии в некоторых случаях возникает риск клинической неэффективности вследствие снижения приверженности пациента при приеме пероральных антибиотиков. К факторам, которые влияют на комплаенс (приверженность пациента к соблюдению режима назначенного лечения), относятся кратность приема препарата, длительность антибиотикотерапии, лекарственная форма, связь приема препарата с пищей и переносимость препарата. С этой позиции наиболее оптимальным антибиотиком в лечении внебольничной пневмонии является препарат Цефодокс, который обеспечивает сохранение минимальной подавляющей концентрации в течение 12 ч, что позволяет принимать его 2 раза в сутки.

На сегодняшний день антибиотики Цефодокс (цефподоксима проксетил) и Цефикс являются антибактериальными препаратами из группы цефалоспоринов III поколения, которые могут использоваться в педиатрической практике. Цефодокс имеет расширенный спектр бактерицидного действия, он активен в отношении грамположительных микроорганизмов и грамотрицательных штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β-лактамазы. Уже через 6-8 ч концентрация этого препарата в легочной ткани гораздо больше минимальной подавляющей концентрации для основных респираторных возбудителей. Цефподоксима проксетил является пролекарством. После абсорбции в просвете тонкого кишечника он дэстерифицируется и превращается в активную форму — цефподоксим. Именно благодаря таким фармакокинетическим особенностям Цефодокс не воздействует на микробиоценоз кишечника пациента.

Препарат Цефикс наиболее часто используется при лечении острой кишечной инфекции, а также при инфекциях мочеполовой системы.

В 2007 г. на базе кафедры педиатрии № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца было проведено исследование эффективности препарата Цефодокс в схеме ступенчатой терапии внебольничной пневмонии у детей. Результаты подтвердили практически 100% эффективность данного препарата. В ходе исследования не было зафиксировано ни одного случая непереносимости или аллергических реакций.

Подготовила **Анастасия Лазаренко**



Суточный мониторинг артериального давления (СМАД) — метод оценки суточного ритма АД в естественных условиях с использованием переносных мониторов.

Определение АД в течение суток является наиболее информативным методом диагностики артериальной гипертензии (АГ) [15]. По сравнению с традиционными одноразовыми измерениями он является более чувствительным для выявления АГ среди практически здоровых людей [2, 7].

Преимущества использования СМАД (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.):

- данные СМАД точнее отражают уровень АД в условиях обычной жизни больных;
- средние значения АД, полученные при СМАД, теснее связаны с поражением органов-мишеней, чем данные клинических измерений;
- данные СМАД до начала лечения могут иметь предсказывающее значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений;
- регресс поражения органов-мишеней теснее связан с изменением среднесуточных значений АД, чем с уровнем клинического АД.

Одним из первых вариантов определения АД у человека был осциллометрический, который предложил Е. Магеу в 1876 г. Аускультативный метод, предложенный Н.С. Коротковым, известен с 1905 г. Сегодня он является основным способом измерения АД.

L. Hill в 1898 г. опубликовал первое сообщение об изменении АД во время сна и работы. Было доказано, что традиционные разовые показатели АД не отражают динамику в течение суток и не позволяют оценить равномерность эффекта препаратов, поэтому динамическое измерение АД (его мониторинг в течение суток) привлекало все большее внимание.

Первый полуавтоматический монитор АД (Remler M2000) был создан в 1963 г.

С 1966 г. были введены в практику первые методики внутриартериального мониторинга АД. Прибор проводил непрерывную регистрацию АД через катетер в плечевой артерии. Однако инвазивный метод не нашел массового применения в практике из-за технических трудностей, необходимости специальной подготовки персонала и потенциального риска развития серьезных осложнений.

Неинвазивные микрокомпрессорные приборы с полностью автоматизированным процессом измерения АД появились в конце 1960-х годов. Практически все они воспроизводили алгоритм измерения АД по методу Короткова. С конца 80-х годов прошлого столетия в носимых суточных мониторах АД все чаще стал использоваться осциллометрический метод. В современных приборах, как правило, сочетаются осциллометрический и аускультативный метод определения АД.

Неинвазивный метод суточного мониторинга АД является оптимальным для детского возраста и не имеет противопоказаний.

Необходимым условием использования монитора, отвечающим за высокий уровень точности измерения АД, является соответствие двум международным стандартам. Это Американский национальный стандарт для электронных или автоматических сфигмоманометров, разработанный Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI), и протокол, разработанный British Hypertensive Society (BHS) (Великобритания).

У детей метод СМАД получил распространение относительно недавно. Так, в 1997 г. M. Soergel и соавт. [14] были определены средние значения АД у детей и подростков по данным суточного мониторинга в многоцентровом исследовании с участием 1141 ребенка. Эти показатели на

Ю.В. Марушко, д.м.н., профессор.

Суточный



Ю.В. Марушко

сегодняшний день наиболее часто используются в качестве нормативных для оценки данных СМАД у детей.

Показания к проведению СМАД

Согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (2007), Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России (2008) показаниями к проведению СМАД у детей являются:

- установление диагноза АГ;
- значительные колебания АД во время одного или нескольких визитов;
- подозрение на «гипертензию белого халата» (white coat hypertension);
- появление симптомов, позволяющих заподозрить наличие гипотонических эпизодов;
- АГ, резистентная к проводимому медикаментозному лечению;
- перед началом медикаментозной терапии антигипертензивными препаратами и в процессе лечения для оценки ее эффективности.

Некоторые авторы рекомендуют использовать СМАД для обследования молодых пациентов, имеющих неблагоприятную наследственность по АГ [1].

Большое значение имеет изучение индивидуального суточного ритма АД при хронотерапевтическом режиме медикаментозного лечения [8].

Из возможных осложнений СМАД следует отметить отек предплечья и кисти, петехиальные кровоизлияния, контактный дерматит. С целью предотвращения появления петехиальных кровоизлияний не следует проводить СМАД детям с тромбоцитопенией, тромбоцитопатией и другими нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в период обострения. Для предотвращения развития отека дистальной части конечности и контактного дерматита манжетку следует накладывать не на обнаженное плечо, а на рукав тонкой рубашки. Выходная трубка прибора должна быть направлена вверх, чтобы пациент при необходимости смог надеть поверх манжеты другую одежду.

Объединенный национальный комитет по лечению повышенного АД (1997) рекомендует проводить исследование с интервалами в 15 мин днем и 30 мин ночью. Исследование следует начинать в 10-11 ч утра, оно должно продолжаться не менее 26 ч. Первые 2 ч исследования в анализ включать не желательно, учитывая, что процедура установки монитора является стрессовой для пациента.

Регистрация АД проводится на «нерабочей» руке пациента (у правой на левую руку, а у левой на правую), однако при асимметрии более 10 мм рт. ст. — на руке с большими значениями АД. Манжету фиксируют на предплечье на 2 см выше локтевого сгиба так, чтобы она не соскальзывала. По рекомендациям ВОЗ (1993), стандартная манжета для взрослых должна иметь внутреннюю камеру шириной от 13 до 15 см и длиной 30-35 см с охватом не менее 80% окружности плеча.

Мониторинг артериального давления у детей

У детей рекомендуется использовать манжету меньших размеров. Большинство современных мониторов АД имеют в своей комплектации манжеты трех размеров: детская (малая) – до 24 см, нормальная (средняя) – 24–32 см, большая – 32–42 см.

Необходимо учитывать, что давление в плечевой артерии увеличивается на 5 мм рт. ст. при перемещении руки из горизонтального положения в вертикальное. Для исключения этого феномена пациенту необходимо объяснить, что во время нагнетания и слухания воздуха опущенная вдоль корпуса

Средние значения АД (систолического, диастолического, среднего гемодинамического, пульсового) дают представление об уровне АД у больного.

Согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) (2007), Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России (2008) АД у детей считаются значения АД выше 95 перцентиля (табл. 1). За артериальную гипотензию принимают значения АД ниже 5 перцентиля (табл. 2).

кривой» СМАД (площадь фигуры, ограниченная кривой повышенного АД и верхней границей нормального АД).

Определение вариабельности предполагает оценку отклонений АД от кривой суточного ритма.

Показано, что для суточного профиля АД здоровых подростков характерны минимальные значения в 2 ч ночи и 2 дневных пика повышения (в 11 и 19 ч) [5].

В алгоритмах современных систем для мониторинга АД рассчитывают чаще всего стандартное отклонение от среднего АД (SD) за сутки, дневной и ночной периоды.

Для подростков 16 лет и старше можно использовать существующие в настоящее время нормативы вариабельности для старших возрастных групп: для САД в дневное и ночное время 15 мм рт. ст., для ДАД в дневное время – 14 мм рт. ст., а в ночное время 12 мм рт. ст.

Для оценки вариабельности АД также используют коэффициент вариации (КВ), который определяется по формуле:

$$КВ = CO : \text{Ср} \times 100,$$

где: CO – стандартное отклонение, Ср – среднее значение параметра.

И.В. Леонтьева и соавт. (2000) провели исследование КВ у 240 здоровых подростков 13–15 лет [3] и получили следующие результаты (табл. 3).

Таблица 3. Нормативные значения КВ, % у здоровых подростков [3]

День			Ночь		
САД	ДАД	АД	САД	ДАД	АД
Девочки					
11,3	16,3	12,3	10,6	14,4	12,1
Мальчики					
11,2	14,5	12,1	11,2	14,7	12,7

Если у больного повышено хотя бы одно из четырех значений КВ (КВ САД день, КВ ДАД день, КВ САД ночь, КВ ДАД ночь), его относят к группе лиц с нестабильным АД (В.Г. Майданник, В.Ф. Москаленко, 2007).

Повышенная вариабельность АД ассоциируется с поражением органов-мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка, нефропатия и др.) (В.Г. Майданник, В.Ф. Москаленко, 2007) [4, 10].

Эффективная антигипертензивная терапия обычно приводит к уменьшению вариабельности АД. Если на фоне проводимого лечения наблюдается значительное увеличение вариабельности АД, результат лечения следует признать неудовлетворительным.

Суточный индекс (СИ – степень ночного снижения АД) показывает разность между средними дневными и ночными значениями АД в процентах от дневной средней величины.

Оптимальной является степень ночного снижения АД от 10% до 20% по сравнению с дневными показателями.

По величине СИ выделяют четыре группы пациентов:

- нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД (в англоязычной литературе – *dippers*) – СИ 10–20%;
- недостаточная степень ночного снижения АД (*non-dippers*) – 0 < СИ < 10%;
- повышенная степень ночного снижения АД (*over-dippers*) – СИ > 20%;
- устойчивое повышение ночного АД (*night-peakers*) – СИ < 0.

По данным Н.М. Коренева и соавт. (2010), у подростков с первичной АГ определена следующая структура типов суточного профиля АД: с адекватным ночным снижением АД – у 51,0%, с недостаточным ночным снижением – у 31,64%, с избыточным ночным снижением – у 15,3% и с ночным повышением АД – у 2,04% обследованных.

Авторы установили, что у пациентов с недостаточным снижением АД ночью и с его повышением происходит достоверное расширение полости левого желудочка, увеличение индекса массы миокарда левого желудочка. Поэтому суточный профиль АД является независимым фактором риска формирования поражения органов-мишеней.

Утренний подъем АД (величина и скорость утреннего подъема АД)

Величина утреннего подъема АД оценивается по разнице между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 ч утра. Скорость утреннего подъема АД оценивается по соотношению величины и времени подъема АД.

Показатели СМАД, такие как повышенная вариабельность АД, повышение скорости утреннего подъема АД, недостаточное его снижение в ночной период, являются наиболее информативными предикторами формирования первичной АГ (В.Г. Майданник, В.Ф. Москаленко, 2007).

Выявлено, что у детей, как и у взрослых, имеется тесная корреляция между показателями суточного мониторинга АД и изменениями в сердце. Отмечается положительная корреляция между индексом массы левого желудочка и средним САД в течение суток [9]. Показано изменение сосудов сетчатки и почечных артерий у детей при персистирующем повышении АД [13].

Установлено прогностически неблагоприятное значение ночной АГ, которая определяется у 20% не лечившихся детей с почечными заболеваниями при сохраненной функции почек [16]. Она является главным фактором риска прогрессирования заболевания почек [11, 12].

Таким образом, метод СМАД показал свою значимость и эффективность для диагностики АГ как у взрослых, так и у детей и может быть рекомендован для широкого применения в детской кардиологии.

Литература

- Беляева Л.М., Ростовцев В.Н., Новик И.И. Анализ структурной модели предрасположенности к артериальной гипертензии у детей. // Здоровоохранение Беларуси. – 1991. – № 1. – С. 22–27.
- Корнев Н.М., Богмат Л.Ф., Носова Е.М., Никонова В.В. Первичная артериальная гипертензия у подростков: распространенность, механизмы формирования, подходы к лечению // Украинський кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток № 1. – С. 57–64.
- Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Агапитов Л.И. и др. Оценка суточного ритма артериального давления у подростков. Пособие для врачей. – Санкт-Петербург, ИНКАРТ, 2000.
- Леонтьева И.В., Агапитов Л.И. Метод суточного мониторинга артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 2. – С. 32–38.
- Петров В.И., Ледаев М.Я. Суточное мониторирование артериального давления у подростков // Вестн. аритмологии. – 1999. – № 11. – С. 11–13.
- Первина артериальная гипертензия у дітей та підлітків / За ред. В.Г. Майданника та В.Ф. Москаленка – К., 2007. – 389 с.
- Приходько В.Ю. Порівняння даних добового моніторингу артериального тиску та його одноразового вимірювання у практично здорових людей різного віку. Журнал АМН України. 2004; 10 (1): 157–163.
- Таболін В.А., Неудухін Е.В. Хронофармакологічні принципи терапії захворювань у дітей // Тр. 2 Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 10–15 апр., 1995. – М., 1996. – С. 94–107.
- Chamontin B., Begasse F., Barthe P. et al. Ambulatory blood pressure in the young adults with hypertension history during childhood. // Arch Mal Coeur Vaiss. – 1991. – Aug; 84: 8. – P.1137–41.
- Devereux R.B., Pickering T.G. Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. // J Hypertens. – 1991. – 9, 8. – P. 34–38.
- Lingens N., Kirschstein M., Seeman T. et al. Circadian blood pressure changes in untreated children with kidney disease and conserved renal function. // Acta Paediatr. – 1997. – Jul; 86: 7. – P. 719–723.
- Lingens N., Dobos E., Witte K. et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles in pediatric patients after renal transplantation. // Pediatr Nephrol. – 1997. – Feb; 11: 1. – P. 23–26.
- Schieken R.M. New perspectives in childhood blood pressure. // Curr Opin Cardio. – 1995. – Jan; 10: 1. – 87–91.
- Soergel M., Kirschstein M., Busch C. et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. J Pediatr 1997; 130: 2: 178–184.
- Staessen J., Fagard R., Thijs L. et al. Participants in the fourth international consensus conference on 24-hour blood pressure monitoring. A consensus view on the technique of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 1995; 26: 1: 912–918.
- Reusz G.S., Hybor M., Tulassay P. et al. 24-hour blood pressure monitoring in healthy and hypertensive children. // Arch Dis Child. – 1994. – Feb; 70: 2. – 90–94.

Таблица 1. Показатели АД (в мм рт. ст.) по данным суточного мониторинга у детей и подростков в зависимости от роста (50-й и 95-й перцентиль) [14]

Рост, см	В течение суток					
	Дневное время		Ночной период			
Мальчики						
120	105/65	113/72	112/73	123/85	95/55	104/63
130	105/65	117/75	113/73	125/85	96/55	107/65
140	107/65	121/77	114/73	127/85	97/55	110/67
150	109/66	124/78	115/73	129/85	99/56	113/67
160	112/66	126/78	118/73	132/85	102/56	116/67
170	115/67	128/77	121/73	135/85	104/56	119/67
180	120/67	130/77	124/73	137/85	107/55	122/67
Девочки						
120	103/65	113/73	111/72	120/84	96/55	107/66
130	105/66	117/75	112/72	124/84	97/55	109/66
140	108/66	120/76	114/72	127/84	98/55	111/66
150	110/66	122/76	115/73	129/84	99/55	112/66
160	111/66	124/76	116/73	131/84	100/55	113/66
170	112/66	124/76	118/74	131/84	101/55	113/66
180	113/66	124/76	120/74	131/84	103/55	114/66

Таблица 2. Показатели суточного мониторинга АД у подростков 13–15 лет (5-й перцентиль) [3]

	Суточные показатели					
	Сутки		День (8–22 ч)		Ночь (0–6 ч)	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
Девочки (средний возраст 14,3 года)	87	45	96	53	79	47
Мальчики (средний возраст 14,1 года)	94	49	98	55	86	48

рука должна быть полностью неподвижной, а мышцы максимально расслаблены. Пациенту необходимо вести дневник, в котором он будет отражать расписание дня, эмоциональную и умственную нагрузку, изменения в самочувствии, время приема лекарств (процедур).

В исследованиях, проведенных в больших популяциях, выявлено, что значения АД у здоровых лиц при традиционных измерениях превышают значения, полученные при СМАД. У нелеченных пациентов с мягкой и умеренной формой АГ среднее значение систолического АД (САД) на 4–15 мм рт. ст., а диастолического (ДАД) на 3–9 мм рт. ст. ниже величин, выявленных при однократных измерениях в стационаре. Поэтому информация, полученная при СМАД и при традиционных клинических измерениях АД, должна рассматриваться как взаимодополняющая.

Оценка данных мониторинга

При анализе данных, полученных при СМАД, наиболее информативными являются следующие группы параметров:

- средние значения АД (систолического, диастолического, пульсового и среднего гемодинамического) за сутки, день и ночь;
- максимальные и минимальные значения АД в различные периоды суток;
- показатели нагрузки давлением (индекс времени гипертензии, индекс площади гипертензии) за сутки, день и ночь;
- вариабельность АД;
- суточный индекс (степень ночного снижения АД);
- утренний подъем АД (величина и скорость утреннего подъема АД);
- длительность гипотонических эпизодов (индекс времени и индекс площади гипотензии) в различные периоды суток.

Значения между 90-м и 95-м перцентилем следует расценивать как «высокое нормальное АД». Выделение понятия «высокое нормальное АД», с одной стороны, позволяет избежать гипердиагностики АГ и не наносит психическую травму ребенку и его родителям, с другой – предполагает выделение группы риска по возможности формирования АГ, требующей профилактических мероприятий и динамического наблюдения.

Показатели 5-го перцентиля АД у подростков 13–15 лет (всего 240 подростков) представлены в таблице 2 [3].

С целью количественной оценки эпизодов повышения АД используются показатели нагрузки давлением. Они более точно, чем средние значения АД, характеризуют гипербарическую нагрузку на органы-мишени. Нагрузка давлением оценивается по следующим показателям.

Индекс времени (ИВ) гипертензии (гипотензии), или «доля повышенного (пониженного) артериального давления», позволяет оценить время повышения (понижения) АД в течение суток. Этот показатель рассчитывается по проценту измерений, превышающих или равных 95 перцентилем (для АГ) либо являющихся меньшими или равными 5 перцентилем (для артериальной гипотензии).

У здоровых детей и подростков ИВ гипертензии (гипотензии) не должен превышать 25%. При лабильной АГ ИВ гипертензии составляет от 25% до 50%. Стабильная АГ диагностируется при ИВ гипертензии не менее 50% в дневное и ночное время. Аналогично проводят интерпретацию и низких показателей АД.

При уровнях АД, значительно отличающихся от нормы, ИВ приближается к 100%, таким образом теряя свою информативность. В таких случаях рассчитывают индекс площади – показатель «площади под