Т.А. Хохлова, М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко, А.В. Лазарева, Л.К. Катосова

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ МАКРОЛИДАМИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», Москва, РФ

T.A. Khokhlova, M.D. Bakradze, V.K. Tatochenko, A.V. Lazareva, L.K. Katosova

CLINICAL INEFFICIENCY OF MACROLIDES THERAPY FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN DURING PREHOSPITAL PERIOD

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russia

Цель исследования: оценить на догоспитальном этапе эффективность макролидов у госпитализированных детей с острым средним отитом (ОСО) и внебольничной пневмонией (ВП). Проведено наблюдательное исследование детей с верифицированным диагнозом ВП, острым средним катаральным/гнойным отитом, получавших амбулаторно терапию макролидами. Неэффективностью лечения считали сохранение фебрильной лихорадки после полных 2 дней терапии – 48 ч и более. За 2008–2015 гг. в клинику были госпитализированы 162 ребенка с ВП и 225 – с диагнозом ОСО (n=387). Из этого числа на догоспитальном этапе макролиды получили 67 детей из 193, начавших лечение на догоспитальном этапе: 36 (38,3%) и 31 (31,3%) соответственно. Оценить эффект лечения оказалось возможным у 49 детей. Клиническая неэффективность в общей совокупности была выявлена в 90% случаев (у 44 пациентов). Высокий процент использования макролидов на догоспитальном этапе (в 34,7% случаев) и достаточно высокая частота их клинической неэффективности (в 90% случаев) позволяют рекомендовать отказаться от их использования в амбулаторной практике у пациентов с заболеваниями, в этиологии которых высока вероятная роль *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*.

Ключевые слова: *дети, внебольничная пневмония, острый средний отит, макролиды, клиническая неэффективность.*

Objective of the research – to evaluate macrolides efficacy during prehospital period in hospitalized children with acute otitis media (AOM) and community-acquired pneumonia (CAP). The research included observational study of children with verified diagnosis of CAP, acute middle catarrhal/suppurative otitis, receiving outpatient macrolides therapy. Treatment was considered non-effective if patients had febrile fever after full 2 days of therapy – 48 hours or more. 162 children with CAP and 225 with AOM (n=387) were hospitalized during 2008–2015. 67 of 193 children received macrolides during prehospital period, who started treatment before hospitalization: 36 (38,3%) and 31 (31,3%), respectively. Assessment of treatment effect was possible in 49 children. Clinical inefficiency in the total amount of children was found in 90% of cases (44 patients). A high percen-tage of macrolides use during prehospital period (in 34,7% of cases), and a sufficiently high

Контактная информация:
Хохлова Татьяна Александровна – врач-аспирант отделения диагностики и восстановительного лечения ФГБНУ НЦЗД
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2/62
Тел.: (910) 471-72-50,
E-mail: dr.khokhlova.t.a@gmail.com
Статья поступила 11.03.16,
принята к печати 18.05.16.

Contact Information:
Khokhlova Tatyana Alexandrovna – post-graduate-physician, Diagnosis and Rehabilitation Treatment Department, Scientific Center of Children's Health
Address: Russia, 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2/62
Tel.: (910) 471-72-50,
E-mail: dr.khokhlova.t.a@gmail.com
Received on Mar. 11, 2016,
submitted for publication on May 18, 2016.

frequency of clinical inefficiency (90%) allow to recommend abandoning their use in outpatient practice for patients with diseases with high role of *S. pyogenes* and *S. pneumoniae* in disease etiology.

Keywords: *children, community-acquired pneumonia, acute otitis media, macrolides, clinical inefficiency.*

Каждый педиатр в своей повседневной практике сталкивается с заболеваниями, вызванными такими широко распространенными возбудителями, как *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*. Хорошо известно, что *S. pyogenes* может вызывать поражения верхних дыхательных путей (тонзиллофарингиты, отиты), кожи (пиодермия, импетиго), являться причиной эндокардита, гнойного артрита, остеомиелита, омфалита, а также скарлатины, рожистого воспаления, некротического фасциита, синдрома токсического шока и др. Наибольшее значение в детской практике имеет стрептококковый тонзиллит, который обусловливает 25–40% всех острых тонзиллитов у детей, а его популяционная частота составляет 7,3–7,4 на 1000 детей [1, 2]. В свою очередь, *S. pneumoniae* является одним из самых частых возбудителей острого среднего отита (ОСО), менингита, пневмонии, бактериемии, синусита. По данным последних исследований, частота носоглоточного носительства *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет, не посещающих организованные коллективы, составляет 15%, а у детей, посещающих детские дошкольные учреждения, достигает 26% [3]. Все это говорит о важности четкого выбора препарата для лечения вышеуказанных инфекций, особенно в свете данных о росте антибиотикорезистентности микроорганизмов.

К пенициллину *S. pneumoniae* некогда был исключительно чувствителен, однако с 1960-х годов начали появляться устойчивые штаммы. Так, в Европе уровень устойчивости к пенициллину в 2008 г. находился в диапазоне от 1,5% в Нидерландах до 69,2% в Румынии; в течение последующих 5 лет показатель резистентности снизился до 1,1 и 25% соответственно [4, 5]. Российская Федерация в течение длительного времени считалась территорией с низкими показателями резистентности. Однако и в нашей стране к 2009 г. уровень устойчивых штаммов существенно возрос в детской популяции и достиг 28%, а к 2014 г. – 48% [3, 6, 7]. Несмотря на рост пенициллинорезистентности, большинство *S. pneumoniae* остаются высокочувствительными к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату – до 99,6% [6].

В отличие от *S. pneumoniae*, среди штаммов *S. pyogenes*, обладающих полной чувствительностью ко всем препаратам β-лактамного ряда, не выявлено ни единого штамма с доказанной резистентностью к пенициллинам и цефалоспоринам, что облегчает выбор препарата для лечения. Тем не менее, еще недавно высокочувствительный к макролидам *S. pyogenes* начал приобретать к ним устойчивость. Первое указание на рост устойчивости было связано с избыточным их потреблением [8, 9]. Если в 2001–2003 гг. распространенность устойчивых к макролидам штаммов *S. pyogenes* не превышала 10% в России и 14% в Европе, то уже в 2007 г. в некоторых регионах Российской Федерации эти показатели достигли 28,2% [10–12]. В настоящее время резко возросла устойчивость как к 14- и 15-членным макролидам (до 14,3% к азитромицину), так и к клиндамицину (5,4%) [13]. Менее выражены показатели резистентности *S. pyogenes* в отношении 16-членных макролидов и линкозамидов: так, к клиндамицину в 2004–2005 гг. были чувствительны 99,4% штаммов, а к джозамицину в 2009 г. не зафиксировано ни одного устойчивого штамма, что отдавало объективное предпочтение к назначению данного препарата [14, 15].

В еще большей степени возросла устойчивость к макролидам *S. pneumoniae*. Если в 1999–2009 гг. доля нечувствительных штаммов *S. pneumoniae* не превышала 8,2% для 14- и 15-членных и 6,3% – для 16-членных макролидов, то, по последним данным популяционного исследования, уровень резистентности *S. pneumoniae* к макролидам превышает 30%, причем даже к представителям 16-членного ряда макролидов. Так, на примере спирамицина, он достигает 31% [3, 6].

В приведенных выше данных литературы речь идет в основном о микробиологической неэффективности макролидов, тогда как о клинической неэффективности данные немногочисленны [16, 17]. Описываются отдельные случаи клинической неэффективности, поскольку очевидно, что, встретившись с ними, авторы прекращали использовать препарат.

Цель работы: оценить на догоспитальном этапе эффективность макролидов у детей, госпитализированных в круглосуточный стационар, с верифицированными диагнозами: ОСО, внебольничная пневмония (ВП).

Материалы и методы исследования

Дизайн работы представляет собой наблюдательное исследование когорты детей, госпитализированных с одним из верифицированных диагнозов – ВП, ОСО.

Критерии соответствия: в исследование включались дети в возрасте от 2 месяцев до 17 лет 11 месяцев, госпитализированные в круглосуточный стационар и получавшие антибактериальную терапию на догоспитальном этапе.

Условия проведения: исследование проведено на базе отделения диагностики и восстановительного лечения ФГБУ НЦЗД.

Продолжительность исследования: январь 2008 – декабрь 2015 гг.

Описание медицинского вмешательства: проанализированы 488 историй болезней детей в возрасте от 2 месяцев и до 17 лет 11 месяцев, госпитализированных с ВП (n=162), ОСО (n=225), получавших антибактериальную терапию на догоспитальном этапе.

Основной исход исследования: оценка уровня эффективности макролидов на догоспитальном этапе.

Анализ в подгруппах: анализ в подгруппах ВП/ОСО проводили в отношении эффективности терапии макролидами продолжительностью 2 дня и более (не менее 48 ч).

Методы регистрации исходов: неэффективностью лечения макролидами считали сохранение повышения температуры тела и других клинических проявлений заболевания после полных 2 дней (48 ч) терапии.

Этическая экспертиза: исследование проводилось в рамках повседневной медицинской практики.

Результаты

За 2008–2015 гг. (до июня включительно) в отделение диагностики и восстановительного лечения были госпитализированы 162 ребенка с типичной ВП, из них 94 (58%) ребенка на догоспитальном этапе начали получать антибактериальную терапию. Из этих 94 детей у 36 (38,3%) применялись макролиды, как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии. 3 ребенка получили джозамицин, 3 – мидекамицин, 4 – кларитромицин, 26 – азитромицин. 21 ребенок получал вышеуказанные препараты в качестве монотерапии. 15 детей получили несколько препаратов на догоспитальном этапе, среди них 4 получили β-лактам и макролид, 10 детей – цефалоспорины различных поколений и макролид и одному ребенку проведена смена препарата с одного макролида на другой. Назначение комбинированной терапии не было связано с тяжестью течения заболевания, несколько детей получили 2 и более антибактериальных препарата на догоспитальном этапе. Стоит отметить, что только у одного из пациентов было указание в анамнезе на непереносимость β-лактамов. Также в проанализированных историях болезни не встречалось предположение об атипичной этиологии пневмонии на догоспитальном этапе. Это указывает на приверженность педиатров амбулаторных служб данной группе антимикробных препаратов. Из 36 детей, получавших макролиды, эффект был отмечен у 3 (8,3%) детей. Однодневный курс макролидами до поступления был у 10 детей, но ввиду отсутствия эффекта макролид был заменен на препарат β-лактамного ряда. Из оставшихся 23 детей, средний возраст которых варьировал от 2 лет 11 месяцев до 6 лет 11 месяцев, получавших макролид 2 дня и более, также не было эффекта (табл. 1)

Таким образом, в 88,5% случаев эффект от использования макролидов отсутствовал, что проявлялось у детей фебрильной лихорадкой на момент поступления. Как видно из табл. 1, за 2008–2011 гг. по сравнению с 2012–2015 гг. различий в клинической эффективности макролидов нами не отмечено (F=0,56, что говорит об отсутствии диагностической значимости).

За тот же период поступили 225 детей с диагнозом острый средний катаральный/ гнойный отит. 99 детей (44%) до поступления в стационар получили антибактериальную терапию. Практически в $^1/_3$ случаев (31,3%) назначались препараты макролидного ряда: в 22 случаях – азитромицин, в 3 – джозамицин, в 5 – кларитромицин, в одном – рокситромицин. Оценить эффективность терапии макролидами оказалось возможным у 23 детей из 31 ввиду того, что в 8 случаях дети получили однократную суточную дозу антибактериального препарата (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у 21 пациента из 23 антибактериальная терапия оказалась неэффективной – сохранялась лихорадка более 48 ч.

Обсуждение

Приведенные нами данные показывают очень высокий процент неэффективного лечения макролидами на догоспитальном этапе: в 88,5%

Таблица 1

Эффективность терапии макролидами типичной ВП на догоспитальном этапе (n=162)

Число детей	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	Всего
Число детей с типичной ВП	14	16	23	17	23	27	28	14	162
Число детей, начавших получать антибактериальную терапию до госпитализации	7	10	14	10	10	19	16	8	94
Число детей, получавших лечение макролидами в виде моно- или в составе комбинированной терапии	1	5	7	2	3	5	8	5	36
Число детей, у которых была возможность оценить эффект терапии макролидами	1	4	4	2	3	3	6	3	26
Число детей с отсутствием эффекта от макролида	1	2	4	2	2	3	6	3	23 (88,5%)

Таблица 2

Эффективность терапии макролидами ОСО на догоспитальном этапе (n=225)

Число детей	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	Всего
Число детей с ОСО	30	27	24	38	38	33	18	17	225
Число детей, начавших получать антибактериальную терапию до госпитализации	12	14	11	15	14	15	8	10	99
Число детей, получавших лечение макролидами в виде моно- или в составе комбинированной терапии	3	5	4	5	4	5	3	2	31
Число детей, у которых была возможность оценить эффект терапии макролидами	1	5	2	3	3	4	4	1	23
Число детей с отсутствием эффекта от макролида	1	4	2	3	3	4	3	1	21 (91,3%)

случаев – при ВП, в 91,3% – при остром среднем катаральном/гнойном отите.

Очевидно, что в стационар поступают именно те дети, у которых лечение оказалось неэффективным, в то время как пациенты с хорошим (положительным) ответом на антимикробную терапию продолжают лечиться на дому. Конечно, это не позволяет нам экстраполировать наши данные на всю популяцию пролеченных макролидами детей с указанными заболеваниями. Тем не менее, высокий процент использования на догоспитальном этапе макролидов (в 34,7% случаев) и достаточно высокая частота их клинической неэффективности (в 90% случаев) позволяют рекомендовать отказаться от их использования в амбулаторной практике у пациентов с заболеваниями, в этиологии которых высока вероятная роль *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*. Такие рекомендации уже фигурируют как в отечественных, так и в зарубежных руководствах [18–23]. Также в литературе имеются указания на развитие острой ревматической лихорадки после использования макролидов в качестве препаратов выбора при стрептококковом тонзиллите [24]. В тех случаях, когда на догоспитальном этапе у пациентов достаточно вероятен диагноз пневмонии или острого среднего катарального/гнойного отита, а применение препаратов β-лактамного ряда по каким-либо причинам невозможно, целесообразно использование 16-членных макролидов (джозамицин) и линкозамидов.

Заключение

Таким образом, наши данные показывают, что на догоспитальном этапе педиатры нередко (в 34,7% случаев) назначают макролиды лихорадящим детям, у которых впоследствии диагностируют пневмонию либо ОСО. Высокая частота назначения макролидов считается важным (релевантным) фактором развития резистентности возбудителей заболеваний респираторного тракта. Как показано на примере других стран [4, 5, 8, 9], уменьшение частоты использования макролидов в амбулаторной практике ведет к снижению роста антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, в т.ч. этиологически значимых в развитии ВП и ОСО.

Конфликт интересов: *авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при выполнении данного исследования.*

Литература

1. *Дарманян А.С.* Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзиллитов у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010.

2. *Черкасова Е.А.* Оптимизация диагностики острого тонзиллита у детей в амбулаторных условиях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2015.

3. *Лазарева М.А.* Этиологическая роль *Streptococcus pneumoniae* при респираторных инфекциях, его носительство и чувствительность к антибиотикам у детей младшего возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2015.

4. Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2008. EARSS Annual. Report 2008. On-going surveillance of *S. pneumoniae, S. aureus, E. coli, E. faecium, E. faecalis, K. pneumoniae, P. aeruginosa*. This document was prepared by the EARSS Management Team, members of the Advisory Board, and national representatives of EARSS, Bilthoven, The Netherlands, October 2009. http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS Net/Documents/2008_EARSS_Annual_Report.pdf

5. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC, 2014. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf

6. *Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В.* и группа исследователей проекта ПеГас. Динамика резистентности *Streptococcus pneumonia* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12 (4): 329–341.

7. *Mayanskiy N, Alyabiva N, Ponomarenko O, Lazareva A, Katosova L, Ivanenko A, Kulichenko T, Namazova-Baranova L, Baranov A.* Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. International journal of infectious diseases. 2014; 20: 58–62.

8. *Nakae M, Murai T, Kaneko Y, Mitsuhashi S.* Drug resistance in *S. pyogenes* isolated in Japan (1974–1975). Antimicrob. Agents Chemother. 1977; 12: 427–428.

9. *Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P.* The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin

resistance in group A streptococci in Finland. NEJM. 1997; 337: 441–446.

10. *Sauermann R, Gattringer R, Graninger W, Buxbaum A, Georgopoulos A.* Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolated from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. J. Antimicrobial. Chemotherapy. 2003; 51: 53–57.

11. *Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В., Агапова Е.Д., Розанова С.М., Гугуцидзе Е.Н., Гудкова Л.В., Катосова Л.К.* Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005; 7 (2): 154–166.

12. *Сидоренко С.В., Грудинина С.А., Филимонова О.Ю., Столярова Л.Г., Савинова С.А.* Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumonia* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации. Клиническая фармакология и терапия. 2008; 17 (2): 1–4.

13. *Катосова Л.К., Пономаренко О.А., Хохлова Т.А., Лазарева А.В., Алябьева Н.М., Крыжановская О.А.* Возрастающая резистентность к макролидам *S. pyogenes* и молекулярные механизмы, ее определяющие. Постерный доклад на XVII международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной терапии. М., 2015.

14. *Kozlov R, Sivaja O.* Antimicrobal resistance of *S. pyogenes* in Russia: results of prospective multicentre study PEHASus. Proceeding of the 17th ECCMID; Munich, Germany, March 31-April 3, 2007: Abstract: P757.

15. *Кречиков В.А., Катосова Л.К., Копытко Л.Н., Розанова С.М., Шилова В.П., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., Козлов С.Н.* Сравнение микробиологической эффективности 7- и 10-дневного курса джозамицина при остром стрептококковом тонзиллофарингите у детей: предварительные результаты Российского многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009; 11 (2): 21.

16. *Joshua D Courter, William L Baker, Katherine S Nowak, Lori A Smogowicz, Lindsey L Desjardins, Craig I Coleman, Jennifer E Girotto.* Increased Clinical Failures when Treating Acute Otitis Media with Macrolides: A Meta-analysis. The Annals of Pharmacotherapy. 2010; 44 (3): 471–478.

17. *Joseph P Lynch, Fernando J Martinez.* Clinical Relevance of Macrolide-Resistant *Streptococcus pneumoniae* for Community-Acquired Pneumonia. Clin. Infect. Dis. 2002; 34 (Suppl. 1): S27–S46.

18. *Ovetchkine Ph, Rieder MJ, Canadian Paediatric Society, Drug Therapy and Hazardous Substances Committee.* Azithromycin use in paediatrics: A practical overview. Paediatrics & Child Health. 2013; 18: 311–313.

19. *Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EGS, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM.* IDSA Clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin. Infect. Disease. 2012; 54: 1041–1045.

20. *Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy MS, Nelson CE, Rosenfeld RM, Shaikh N, Smith MJ, Williams PV, Weinberg ST.* Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics. 2013; 132: e262–e280.

21. *Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken JM, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT.* The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Disease. 2011; 53: e25–e76.

22. *Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A.* British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax. 2011; 66: ii1–ii23.

23. *Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д.* Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. М.: Педиатръ, 2015: 38–43.

24. *Logan LK, McAuley JB, Shulman ST.* Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever. Pediatrics. 2012; 129: e798.

РЕФЕРАТЫ

ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ ГИДРАЛАЗИНА ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность внутривенного (ВВ) введения гидралазина госпитализированным детям с артериальной гипертензией. В ходе исследования были ретроспективно собраны данные госпитализированных детей, в ходе лечения получавших IV гидралазин. Для изучения связи между изменениями артериального давления (АД) и соответствующими клиническими и демографическими переменными был вычислен процент изменения АД и использована линейная регрессия. Двумерная логистическая регрессия использовалась для изучения связи между теми же ковариантами и результатами идеальной клинической реакции (ИКР) на лечение: 10–25% снижение среднего АД (САД) и избыточной реакции (ИР) – снижение САД на 25%. Всего в ходе исследования были проанализированы 141 начальная доза IV гидралазина (средняя доза 0,10 мг/кг [МКД 0,09–0,11; диапазон 0,02–0,37]). Средний возраст пациентов составил 8 лет (МКД 2–15, диапазон, 0–24); большинство пациентов имело заболевания почек, злокачественные опухоли или прошло через трансплантацию органов. Среднее снижение САД составило 19±12%. ИКР была выявлена у 66 пациентов (47%). Самое высокое начальное САД и повышение доз гидралазина давало наиболее заметное процентное снижение САД. Между ИКР и другими факторами не было обнаружено заметной связи; изначально высокое САД связано с большим коэффициентом ИКР. ИР обнаружена у 44 детей (31%). В этой группе более высокое начальное САД и более высокие дозы гидралазина были связаны с повышенным коэффициентом ИР, а введение других антигипертензивных препаратов было связано со снижением шансов ИР. Были зарегистрированы 4 случая побочных эффектов, вероятно, связанных с IV гидралазином, включая 2 случая гипотонии. Данные результаты позволяют сделать вывод, что IV гидралазин помогает снизить АД у большинства детей. Однако у значительной части детей наблюдалось потенциально избыточное снижение АД.

Joseph T. Flynn, Miranda C. Bradford, Eric M. Harvey. The Journal of Pediatrics. 2016; 168: 88–92.