

Современные аспекты применения макролидов в практике педиатра

Инфекционно-воспалительные заболевания занимают одно из лидирующих мест в структуре педиатрической патологии. Их большая распространенность подразумевает частую госпитализацию и назначение антибактериальных препаратов. Поэтому актуальной остается проблема рационального выбора антибактериального препарата, который в практике врача-педиатра должен основываться на его спектре действия, чувствительности микрофлоры к данному антибиотику, фармакокинетических свойствах, обеспечивающих его проникающую способность в терапевтической концентрации в соответствующие ткани и биологические жидкости, данных о безопасности (побочных эффектах), возможном взаимодействии с другими лекарствами, которые получает больной, характеристиках лекарственной формы, способе введения и режиме дозирования, обеспечивающих высокий комплаенс терапии. Об основных аспектах выбора антибактериальных препаратов при различной инфекционной патологии, вызванной типичной и атипичной микрофлорой, с нами поделился заведующий кафедрой детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Сергей Александрович Крамарев.

— В каких случаях чаще всего назначаются антибиотики в педиатрии? Какие показания для использования антибиотиков?

— Ни для кого не секрет, что антибиотики представляют собой группу препаратов, которая очень прочно вошла в нашу жизнь, и сегодня ни один врач не может представить себе лечение заболеваний инфекционной природы без их применения. Не является исключением и педиатрия. Следует сразу сказать, что антибиотики применяются как для лечения, так и для профилактики инфекционных заболеваний.

В педиатрии наиболее часто мы сталкиваемся с необходимостью лечить заболевания верхних и нижних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой и нервной системы. Детские инфекционисты широко используют антибиотики в своей практике. Эта группа препаратов незаменима при таких инфекционных заболеваниях, как коклюш, скарлатина, ангина, острые кишечные инфекции, боррелиоз, Bartonellosis (болезнь кошачьих царапин) и другие.

С профилактической целью антибиотики могут назначаться при угрозе заражения или возникновении коклюша, малярии, инфекционно-эндокардита, менингита.

— Что влияет на выбор группы антибактериальных препаратов в практике педиатра?

— В современной педиатрии проблема правильного подбора и своевременного назначения антибиотикотерапии очень актуальна.

В последние годы в медицинскую практику внедрено много новых антибиотиков разных фармакологических групп. Однако большое внимание клиницистов в настоящее время привлекает группа макролидов.

Этому способствует рост частоты лекарственной аллергии к пенициллинам и цефалоспорином в детской популяции (до 10% случаев), а также неэффективность бета-лактамов при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями.

— Что вы можете сказать о группе макролидов? Какие свойства отличают эту группу антибиотиков от других?

— Макролиды сейчас являются одним из наиболее интенсивно развивающихся классов антибиотиков за счет высокой эффективности и безопасности, они имеют широкий спектр антибактериальной активности и благоприятные фармакокинетические свойства, сочетают высокую эффективность в лечении инфекций и хорошую переносимость пациентами.

Многие экспериментальные и клинические исследования показали, что макролиды, в частности Сумамед, способны оказывать противовоспалительное, иммуномодулирующее и муко-регулирующее действие. Эти свойства связаны с модулирующим влиянием макролидов на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз нейтрофилов. Под влиянием макролидов уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, в первую очередь NO, которые способны повреждать клетки и ткани. Воздействуя на клеточное звено иммунной системы, макролиды ингибируют синтез и секрецию провоспалительных (интерлейкины: 1, 6, 8, фактор некроза опухоли альфа), усиливая выработку противовоспалительных цитокинов (интерлейкины: 2, 4, 10).

Эффективность макролидов в клинической практике не подвергается сомнениям.

— Что вы можете сказать о Сумамеде в частности? Почему этот антибиотик можно выделить из группы макролидов?

— Сумамед является полусинтетическим антибиотиком, первым представителем подкласса азалидов, отличающимся по структуре от классических макролидов. Получен он путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9 и 10 атомами углерода. Кольцо превращается в 15-атомное, становясь при этом лактонным. Данная структурная перестройка обуславливает значительное повышение кислотоустойчивости препарата — в 300 раз по сравнению с эритромицином.

Кроме повышенной устойчивости к действию соляной кислоты, Сумамед по сравнению с другими макролидами имеет улучшенные фармакокинетические свойства, более широкий спектр антимикробной активности и хорошо проникает через клеточную оболочку грамотрицательных микроорганизмов. Сумамед активен в отношении основных бактериальных возбудителей острых инфекций дыхательных путей: пневмококка (*S. pneumoniae*), гемофильной палочки (*H. influenzae*), моракселлы (*M. catarrhalis*), микоплазмы (*M. pneumoniae*), хламидии (*C. pneumoniae*), легионеллы (*L. pneumophila*) и β -гемолитического стрептококка группы А (БГСА, т.е. *S. pyogenes*). По механизму действия азитромицин аналогичен другим макролидным антибиотикам. Основной его точкой приложения является 50S-субъединица рибосомы, взаимодействуя с которой макролиды нарушают синтез белка, опосредованный мРНК.

Важнейший показатель, определяющий клиническую эффективность и бактериологическую эрадикацию при бактериальной инфекции — отношение концентрации в тканях (в том числе тканях и жидкостях респираторного тракта) и минимальная подавляющая концентрация (МПК) данного антибиотика для возбудителя инфекции. Чем выше это отношение, тем быстрее и надежнее клинико-бактериологическое выздоровление. Отношение концентрации антибиотика в конкретной ткани к МПК для данного микроорганизма будет тем выше, чем ниже значение МПК. Всасывание Сумамеда происходит быстро, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–4 ч. Благодаря высокой растворимости в липидах макролиды хорошо проникают в ткани и биологические жидкости. Следует отметить, что самую высокую тканевую концентрацию среди макролидов (в 10–100 раз превышающую сывороточную) создает Сумамед. Значительная его часть поглощается полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами. Фагоциты, «нагруженные» азитромицином, при миграции транспортируют его в очаг воспаления, где создается концентрация антибиотика на 24–36% выше, чем в здоровых тканях. В высоких концентрациях Сумамед выявляют в легких, бронхиальном секрете, альвеолярной жидкости. При этом естественная микрофлора здоровых органов практически не подпадает под действие антибиотиков. По способности проникать через гистогематические барьеры (кроме гематоэнцефалического) Сумамед превосходит β -лактамы и аминогликозиды.

Через 24–96 ч после приема азитромицина его концентрация в слизистой оболочке бронхов в 200 раз, а в бронхиальном секрете — в 80 раз превышает таковую в сыворотке крови.

У Сумамеда длительный период полувыведения (T_{1/2}) — 35–50 ч, при многократном приеме — до 48–96 ч, что позволяет назначать этот антибиотик 1 раз в сутки. T_{1/2} из тканей значительно больше. При этом терапевтическая концентрация азитромицина в тканях сохраняется до 5–7 дней после отмены.

— Какой спектр действия Сумамеда? На какую типичную и атипичную микрофлору действует Сумамед?

— Как *in vitro*, так и по результатам клинических исследований Сумамед активен в отношении многих грамположительных кокков: *Streptococcus pneumoniae*, β -гемолитического стрептококка группы А (БГСА), *Streptococcus agalactiae*, метициллинчувствительных штаммов *Staphylococcus aureus*.

Азитромицин значительно превосходит эритромицин по действию на *N. gonorrhoeae* и *M. catarrhalis*. Он является самым активным среди макролидов против *H. influenzae*, включая бета-лактамазопродуцирующие штаммы. По эффективности в отношении данного патогена он в 2–8 раз превосходит эритромицин. По сравнению с эритромицином азитромицин несколько лучше действует на *Legionella spp.*, *H. ducreyi*, *Campylobacter spp.*, *E. coli* и *P. multocida*, а его активность против *B. pertussis* такая же, как у эритромицина.

Азитромицин превосходит кларитромицин по активности против *Bartonella spp.*, которые играют этиологическую роль при болезни кошачьих царапин и бацилярном ангиоматозе.

По действию на *T. pallidum* оба антибиотика практически равноценны. Так же, как и кларитромицин, азитромицин действует на внутриклеточный комплекс *M. avium*, обладающий природной устойчивостью к эритромицину.

В отличие от эритромицина азитромицин активен против *T. gondii*, причем действует и на цисты. В экспериментальных исследованиях выявлено, что азитромицин действует на *Cryptosporidium spp.*

— При каких заболеваниях у детей наиболее часто применяется Сумамед?

— В настоящее время спектр клинических показаний к применению Сумамеда в педиатрии достаточно широк. Это — инфекционные заболевания ЛОР-органов (тонзиллиты, отиты, синуситы), верхних (фарингиты, ларингиты) и нижних (трахеиты, бронхиты, пневмонии) дыхательных путей. Может применяться при острых кишечных инфекциях и некоторых других заболеваниях. Существует большое количество публикаций и практических рекомендаций, посвященных применению Сумамеда в терапии острого среднего отита, стрептококкового тонзиллита/фарингита, бактериального риносинусита, коклюша и внебольничной пневмонии у детей.

Основные преимущества Сумамеда следующие.

- Высокий комплаенс, так как Сумамед применяется 1 раз в сутки в течение 3–5 дней. Это имеет большое значение, поскольку чем меньше кратность приема и короче курс лечения, тем большее число пациентов соблюдают предписанный режим антибиотикотерапии. Кроме того, органолептические свойства препарата также оказывают существенное влияние на комплаенс в педиатрической практике.

- Безопасность использования, так как Сумамед практически не вызывает побочных реакций (отмечаются только у 0,7% пациентов) в отличие от антибиотиков других групп (амоксциллин/клавуланат — 4%, цефалоспорины от 5 до 10%).

- Удобство в применении у детей за счет девяти стандартных форм препарата, выбор которых осуществляется с учетом возраста и веса ребенка.

Следует добавить, что препарат может применяться в терапии острых кишечных инфекций, коклюша, болезни кошачьих царапин, боррелиоза, хламидийной инфекции.

— Доказана ли эффективность и безопасность Сумамеда в клинических исследованиях?

— Сумамед является оригинальным препаратом азитромицина и его эффективность была



С.А. Крамарев

доказана во многих отечественных и зарубежных клинических исследованиях, в том числе и сравнительных.

К примеру, в исследованиях I.M. Hoepelman и соавт. (1997), В. O'Doherty и соавт. (1998), М. Socan (1998) клиническая эффективность 3–5-дневных курсов при инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей составляла 82–98%, бактериологическая — достигала 100%. По этим показателям Сумамед не уступал эритромицину, рокситромицину и кларитромицину, амоксициллину+клавулановой кислоте, цефалору и другим препаратам, продолжительность лечения которыми составляла 7–10 дней.

Академик НАМН Украины В.Г. Майданник не раз в своих выступлениях акцентировал внимание врачей на клинической эффективности Сумамеда при минимальных побочных реакциях, основываясь на собственном опыте его применения в педиатрии.

В крупном метаанализе, включившем 18 клинических исследований, в том числе 13 исследований, в которых применяли 3-дневный курс терапии, были показаны более быстрая нормализация температуры тела, исчезновение лейкоцитоза и субъективное улучшение при внебольничной пневмонии. По результатам метаанализа азитромицин позволял уменьшить количество неблагоприятных исходов при внебольничной пневмонии на 1/3 (A.J. Medina, B.B. Jerez, O.V. Brusint et al., 1993; H.D. Langtry, J.A. Balfour, 1998; D.G. Contopoulos-Ioannidis et al., 2001).

При внебольничной пневмонии у детей (39 человек получали азитромицин 10 мг/кг массы тела 1 раз в сутки и 34 — амоксициллин+клавулановая кислота 40 мг/кг в 3 приема) клиническая эффективность составила 100 и 94% соответственно. В сравнительном исследовании азитромицина (10 мг/кг 1 раз в сутки) и амоксицилина+клавулановая кислота (40 мг/кг в 3 приема) у 97 и 96 детей с инфекциями нижних отделов дыхательных путей клиническая эффективность составила 97 и 96% соответственно. При этом у детей, получавших азитромицин, выздоровление наступало достоверно быстрее, а частота побочных эффектов терапии была меньше. В целом показана сравнимая эффективность короткого курса азитромицина и традиционных курсов лечения внебольничных пневмоний у детей (G. Foulds, R.B. Johnson, 1993; G. Tredway, R. Goyo, J. Suares et al., 1996; Л.С. Страчунский и соавт., 1998).

D. Miron и коллеги показали высокую эффективность Сумамеда при кишечных инфекциях. Во время вспышки шигеллеза в Израиле в 2003 г. было инфицировано 73 человека, среди которых 83% составили дети в возрасте от 6 месяцев до 18 лет.

Исследования показали, что применение с целью химиопрофилактики коклюша макролидов не предотвращает заболевание, но уменьшает процент выделения возбудителя при бактериологическом исследовании. Однако, несмотря на недостаточную доказательную базу, химиопрофилактику коклюша рекомендуют проводить макролидными антибиотиками у непривитых детей в возрасте до 6 месяцев, в связи с тем что в этой возрастной группе имеется высокий риск тяжелых форм заболевания и развития осложнений. При непосредственном контакте с больным или пребывании с ним в помещении в течение часа детям из группы риска с профилактической целью назначают антибактериальные средства.

Подготовил Владимир Савченко

