

Азитромицин в лечении заболеваний органов дыхания у детей

Б.М.Блохин
РНИМУ им. Н.И.Пирогова

В статье рассматриваются вопросы этиологии болезней органов дыхания у детей и подходы к рациональной антибиотикотерапии, в частности, представителя группы макролидов – азитромицина. Высокая эффективность, иммуномодулирующее действие, отсутствие выраженных нежелательных явлений позволяют рекомендовать этот антибиотик для широкого применения в педиатрии.

Ключевые слова: азитромицин, органы дыхания, дети.

Azithromycin in the treatment of respiratory diseases in children

B.M.Blokhin
N.I.Pirogov RNRMU, Moscow

The article reviews etiology of respiratory diseases in children and approaches to their proper treatment using antibiotics, including azithromycin, which belongs to macrolide group. High effectiveness, immunomodulatory impact, and almost complete absence of side effects allow using this drug widely in pediatrics.

Keywords: azithromycin, respiratory tract, children.

Инфекции дыхательных путей являются одними из наиболее частых заболеваний у детей. Очевидно, что наряду с противовирусной и симптоматической терапией, важнейшим компонентом комплексного лечения заболеваний органов дыхания у детей является антибиотикотерапия. Выбор антибактериального препарата определяется эффективностью в сочетании с высоким профилем безопасности, фармакоэкономическими моментами. Создание новых пероральных пролонгированных форм антибиотиков, способствующих сокращению кратности их введения, особенно важно при применении у маленьких пациентов. Эффективность антибактериальной терапии при инфекциях дыхательных путей у детей определяется быстрым достижением высоких концентраций препарата в очаге инфекции, высокой чувствительностью к препарату, предотвращением селекции резистентных штаммов, отсутствием нежелательных лекарственных реакций.

При решении вопроса о назначении антибиотиков необходимо учитывать этиологическую структуру заболеваний органов дыхания. Наиболее частыми возбудителями внебольничных пневмоний, особенно осложненных ее форм, у новорожденных

и детей первых месяцев жизни являются *Staphylococcus aureus* (58%), реже выделяются *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (10–15%). В более старшем возрасте увеличивается роль *Streptococcus pneumoniae* (35–60% и более).

По данным различных исследований, микробный спектр при острых и обострении хронических бронхолегочных заболеваний у детей представлен в основном пневмотропными микроорганизмами – пневмококк, *H. influenzae*, внутриклеточными возбудителями. *H. influenzae* остается доминирующим причинным фактором инфекционного процесса, в значительном количестве случаев она находится в ассоциации с пневмококком, реже выявляются *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* (данные клинко-бактериологического мониторинга НИИ педиатрии НЦЗД РАМН). Также во всем мире в последние годы отмечается рост распространенности атипичных внутриклеточных микроорганизмов при заболеваниях органов дыхания у детей и взрослых, таких как *Chlamydia trachomatis*, *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*. Атипичные возбудители пневмонии у детей в возрасте 1–6 мес выявляются более чем у 10–20%, чаще это *C. trachomatis*, реже *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*. В школьном возрасте увеличивается частота пневмоний, вызванных *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Внутриклеточные возбудители определяются также при бронхитах, особенно при рецидивирующих обструктивных бронхитах, часто выявляется сочетание хламидийной и микоплазменной инфекций. Обострение хронических бронхолегочных заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы, часто связано с персистированием внутриклеточных инфекций.

Другой актуальной проблемой антибиотикотерапии при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей является проблема антибиотикорезистентности, то есть роста устойчивости штаммов микроорганизмов. По данным проведенного многоцентрового клинко-бактериологического исследования антибиотикорезистентности (ПеГАС I и ПеГАС II 1999–2005 гг.), отмечается сохранение высокой чувствительности основных пневмотропных бактерий к аминопеницилинам и макролидам при высокой их резистентности к ко-тримоксазолу (40,8%) и тетрациклину (29%). По данным исследования, *H. influenzae* также сохраняет высокую чувствительность к азитромицину, амоксицилину, амоксициллину – клавуланату, хлорамфениколу (левомицетину), аминогликозидам и цефалоспорином II–III поколений. Почти все штаммы *H. influenzae* обладают резистентностью к таким антибиотикам, как оксациллин (84%), олеандомицин (97%), линкомицин (100%), что подтверждает нецелесообразность их применения в этих случаях. Низкой и средней активностью обладают другие макролиды и цефалоспорины I поколения при сохранении высокой чувствительности к азитромицину и препаратам цефалоспоринового ряда II–III поколений. Штаммы *B. catarrhalis* обладают резистентностью к пенициллину (70–80%), но сохраняют высокую чувствительность к амоксицилину — клавуланату, макролидам, азитромицину, цефалоспорином II и III поколений.

В настоящее время наблюдается возросший интерес к применению макролидов в педиатрической

Сведения об авторе:

Блохин Борис Моисеевич – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии, скорой медицинской помощи.

практике. Макролиды входят в отечественные рекомендации по ведению пациентов с широко распространенными внебольничными инфекциями, в частности с синуситом, отитом, внебольничной пневмонией, занимая ведущее место в предпочтениях как врачей, так и пациентов.

Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо; в зависимости от числа содержащихся в нем атомов углерода различают 14-членные (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (спирамицин, джозамицин, мидекамицин) макролиды. Широкий спектр антибактериальной активности включает большинство возбудителей респираторных инфекций, в том числе внутриклеточных, резистентных к традиционной терапии препаратами пенициллинового ряда.

Механизм действия макролидов бактерицидный, они высокоактивны в отношении грамположительных кокков (стрептококк, стафилококк) и внутриклеточных возбудителей (микоплазма, хламидия). Особенностью макролидов является создание концентрации в тканях, в несколько раз превышающей плазменные концентрации, их характеризует высокий профиль безопасности, отсутствие перекрестной аллергии с бета-лактамами антибиотиками (что особенно актуально в связи с возросшим числом детей с лекарственной аллергией на препараты пенициллинового и цефалоспоринового ряда). Макролиды способны уменьшать степень колонизации и формирования биопленок, снижая продукцию альгината, обеспечивающего адгезию бактерий на поверхностях тканей, а также уменьшая подвижность *P. aeruginosa* и *Proteus mirabilis*.

Являясь «тканевыми» антибиотиками, макролиды наиболее интенсивно накапливаются в миндалинах, лимфоузлах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхиальном секрете; проникают в гранулоциты, моноциты, альвеолярные макрофаги, фибробласты и доставляются ими к очагу инфекции, создавая концентрации, многократно превышающие минимально подавляющие концентрации для чувствительных микроорганизмов. Это имеет существенное значение при лечении инфекций, вызванных внутриклеточными патогенными микроорганизмами – легионеллами, микоплазмами, хламидиями. Кларитромицин, джозамицин, азитромицин способны проникать в фагоцитирующие клетки и транспортироваться с ними в очаг воспаления. Концентрации этих антибиотиков в тканях длительно сохраняются на терапевтическом уровне в результате медленного их высвобождения из клеток.

Также изучены противовоспалительный, иммуномодулирующий и мукорегулирующий эффекты макролидов, которые опосредованы подавлением образования окислителей, таких как NO, влиянию на фагоцитоз, хемотаксис, усилением деградации нейтрофилов, активности Т-киллеров, усилением секреции провоспалительных цитокинов – ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, подавлением выделения провоспалительных интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО. Из всех препаратов группы макролидов, азитромицин имеет наибольший противовоспалительный и иммунорегулирующий эффект благодаря наибольшей степени проникновения в полиморфноядерные нейтрофилы в сравнении с кларитромицином и эритромицином. У пациентов с избыточной секрецией мокроты макролиды обеспечивают мукорегуляторный эффект благодаря снижению вязкости и эластичности секрета, увеличивая мукоцилиарный клиренс.

В различных исследованиях была продемонстрирована зависимость направленности иммуномодулирующего действия макролидов от применяемой дозы, длительности назначения антибиотика. В условиях *in vitro* при воздействии азитромицина в дозе 4,0 мкг/мл наблюдалось повышение продукции ИЛ-8 альвеолярными макрофагами, в дозе 400 мкг/мл продукция снижалась. Аналогичные закономерности были продемонстрированы при использовании *in vitro* различных доз рокситромицина: в дозе 50 мкг/мл препарат вызывает супрессию продукции ИЛ-8 макрофагами и нейтрофилами, а в дозе 0,5 мкг/мл – стимулирует продукцию цитокина этими клетками. Важно также отметить, что макролиды обладают универсальным свойством стимулировать фагоцитоз и хемотаксис макрофагов.

Для всех макролидов характерно продолжение подавления роста бактерий после прекращения приема антибиотика, что имеет важное клиническое значение. Постантибиотический эффект макролидов отмечен в отношении *S. pneumoniae*, *S. aureus*, β -гемолитического стрептококка группы А (БГСА), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella pneumophila*. Наиболее продолжительный постантибиотический эффект отмечен у азитромицина.

Азитромицин является первым представителем группы полусинтетических 15-членных макролидных антибиотиков (азалидов) и применяется в клинической практике более 20 лет. Благодаря высокой активности в отношении как типичных, так и атипичных бактериальных возбудителей дыхательных путей, особенностям фармакокинетики (накопление в тканях в высоких концентрациях, пролонгированному действию) является наиболее часто назначаемым антибиотиком во многих странах мира, особенно в педиатрической амбулаторной практике.

Азитромицин является полусинтетическим антибиотиком широкого спектра действия, отличающимся от других макролидов по своей структуре, фармакологическим свойствам и длительности периода полувыведения. В связи этими уникальными свойствами азитромицин выделяют в новую группу антибиотиков, названную «азалидами».

Стабильность в кислой среде, абсолютная биодоступность, целенаправленный транспорт в очаг инфекции, длительный период полувыведения обеспечивают его высокую эффективность при коротком курсе применения (3–5 дней) с кратностью введения один раз в сутки. Спектр действия этого пролонгированного антибиотика значительно шире других макролидов. Различные формы выпуска (суспензия, суспензия форте, саше, таблетки), возможность приема препарата 1 раз в сутки, удовлетворительные вкусовые качества позволяют широко применять препарат в педиатрической практике. При пятидневном курсе лечения препарат дается в первый день 10 мг/кг массы в сутки, затем в следующие 4 дня – по 5 мг/кг в сутки. При трехдневном курсе лечения препарат назначается ежедневно по 10 мг/кг в сутки. Способность азитромицина максимально проникать и накапливаться в бронхиальном секрете и легочной ткани способствует оптимизации антибактериальной терапии при заболеваниях органов дыхания, особенно вызванных внутриклеточными возбудителями.

Механизм антибактериального действия азитромицина основан на подавлении синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с 50S субъединицей рибосомы. Биодоступность препарата составляет около 40%. Максимальная концентрация в сы-

воротке крови достигается через 2,5–3 ч. Большое значение имеет быстрое проникновение азитромицина в очаг воспаления с созданием высоких концентраций в тканях при внутриклеточной локализации. Благодаря этому уровень антибиотика в миндалинах, аденоидах, слизистой оболочке бронхов, альвеолярной жидкости значительно превышает его содержание в плазме крови, что способствует оптимизации антибактериальной терапии при заболеваниях органов дыхания. Особенностью азитромицина, в отличие от других макролидов, является длительный период полувыведения. У детей он достигает 32–55 ч, с медленным высвобождением из тканей и медленным его выведением, что позволяет применять антибиотик 1 раз в сутки. Достоинством азитромицина является отсутствие взаимодействия с теофилином и антигистаминными препаратами, что обосновывает его применение у детей с аллергическими болезнями, в том числе при бронхиальной астме в случае необходимости назначения антибиотиков.

Препарат, наряду с бактериологическим действием, обладает неантибактериальными свойствами, оказывая противовоспалительное, иммуномодулирующее, мукорегулирующее действие, также способен уменьшать гиперреактивность бронхов.

Азитромицин оказывает модулирующее влияние на фагоцитоз, хемотаксис и апоптоз нейтрофилов; подавляет окислительный «взрыв», в результате чего уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, способных повреждать клетки и ткани; ингибирует синтез и секрецию провоспалительных цитокинов — интерлейкинов, фактора некроза опухоли альфа; усиливает секрецию противовоспалительных цитокинов — интерлейкинов; уменьшает гиперреактивность бронхов, снижает бронхоконстрикцию, обусловленную угнетением выработки ацетилхолина. Азитромицин на раннем этапе подавляет продукцию интерлейкина-8, имеет высокую степень проникновения в полиморфноядерные лейкоциты и задерживается в них, что повышает способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите. Все это способствует более быстрому разрешению воспаления, уменьшению симптомов заболевания, в том числе при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях.

В последние годы при изучении влияния азитромицина на белки, образующие межклеточные соединения в респираторном эпителии, были получены новые данные о новых неантибактериальных свойствах азитромицина. Установлено, что азитромицин увеличивает электрическое сопротивление респираторного эпителия за счет влияния на регуляцию транспорта ионов и растворов через межклеточное пространство и регулирует локализацию белков межклеточных контактов эпителия (клаудин-1, клаудин-4, адгезивная молекула А), которые обеспечивают целостность эпителиальной ткани и являются ключевым компонентом структурной и функциональной защиты эпителия дыхательных путей. Этими свойствами не обладают другие антибиотики. Важным является отсутствие отрицательного влияния азитромицина на жизнеспособность респираторного эпителия.

Новые данные о неантибактериальных свойствах азитромицина могут иметь определенное значение для показаний его применения при таких заболеваниях, как диффузный панбронхиолит, внебольничные пневмонии и муковисцидоз, что позволяет расширить границы использования азитромицина как вспомогательного средства, обеспечивающего повы-

шение неспецифической резистентности к инфекциям при лечении широкого спектра заболеваний.

Основными показаниями для назначения азитромицина при заболеваниях органов дыхания у детей являются: атипичные воспалительные заболевания органов дыхания (бронхиты, пневмонии) хламидийной и микоплазменной этиологии; внебольничные неосложненные пневмонии легкого или среднетяжелого течения при установленной или вероятной этиологии (с учетом чувствительности); обострения рецидивирующих бронхитов и хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний (легкое или среднетяжелое течение); неэффективность бета-лактамов антибиотиков; непереносимость препаратов пенициллинового ряда; наличие общего аллергологического анамнеза или аллергических заболеваний у ребенка; при необходимости проведения антибактериальной терапии больным бронхиальной астмой.

Многочисленные клинические исследования эффективности азитромицина в детской практике, проведенные в России, при лечении детей с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, включая острую внебольничную пневмонию, показали достаточно высокую эффективность антибиотика (91–88%), в том числе при эмпирическом применении препарата. При этом отмечена хорошая переносимость препарата, высокий профиль безопасности. Клиническая эффективность 3–5-дневных курсов составляла 82–98%, бактериологическая — 52–100%. По этим показателям азитромицин превосходил эритромицин, рокситромицин и кларитромицин, цефаклор и другие препараты, продолжительность лечения которыми составляла 7–10 дней. При лечении азитромицином более быстро нормализовывалась температура тела, исчезал лейкоцитоз и наступало субъективное улучшение.

Таким образом, азитромицин является эффективным антибактериальным препаратом при лечении внебольничных неосложненных инфекций верхних и нижних дыхательных путей, в том числе назначается при пневмониях, бронхитах, являясь препаратом выбора при лечении инфекций, вызванных внутриклеточными возбудителями. Высокая чувствительность к азитромицину основных пневмококковых и атипичных возбудителей, удобство в применении, наличие детских лекарственных форм, сокращение кратности приема до одного раза в сутки, высокая эффективность, иммуномодулирующее действие, отсутствие выраженных нежелательных явлений позволяют рекомендовать этот антибиотик для широкого применения в педиатрии.

Рекомендуемая литература

1. Bartholow M., Langtry H. D., Balfour J. A. Azithromycin: a review of its use in paediatric infectious diseases. *Drugs*. 1998; 56: 273–297.
2. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2004; 24: 171–181.
3. Principi N., Esposito S., Cavagna R. et al. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age: a population-based survey of the therapeutic role of macrolides. *J Chemother*. 2003; 15 (1): 53–9.
4. Esposito S., Bosis S., Faelli N. et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24 (5): 438–444.
5. Langley J. M., Halperin S. A., Boucher F. D. et al. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics*. 2004; 114: 96–101.
6. Wang K., Chalker V., Bermingham A. et al. *Mycoplasma pneumoniae* and respiratory virus infections in children with persistent cough in England: a retrospective analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30 (12): 1047–1051.

4-я Международная междисциплинарная конференция
4th International Interdisciplinary Conference

7. Bass J. W., Freitas B. C., Freitas A. D. et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17 (6): 447–452. Klotz S. A., Ianas V., Elliott S. P. Cat-scratch Disease. *Am Fam Physician.* 2011; 83 (2): 152–5.

8. Стецюк О.У., Андреева И.В. Минздравсоцразвития России. Новые направления клинического использования азитромицина в педиатрической практике. *Лечащий врач.* 2012; 8.

9. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Методические рекомендации под ред. А. А. Баранова и Л. С. Страчунского. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2007; 9 (3): 200–210.

10. Козлов Р. С., Сивая О. В., Шпынев К. В. И др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2005; 7 (2): 154–166.

11. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2009.

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

13. Safety and Efficacy of SumamedR Therapy in the Treatment of Respiratory Tract Infections in Adults and Children: International, Multi-center, Non-Comparative Study. Phase IV study. Study code: SUM-2006/01-NT, EudraCT No 2006–006220–19.

14. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Макролиды при инфекциях дыхательных путей у детей: современные представления о механизмах действия. *Consilium Medicum. Прил. Педиатрия.* 2006; 2: 23–6.

15. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Принципы терапии острых респираторных заболеваний (ОРВИ, бронхитов и пневмоний). В кн.: Ребенок и лекарство. Под ред. А.Д.Царегородцева. М.: Оверлей, 2008; Т. II: 479–99.

16. Смоленов И.В., Красильникова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения азитромицина различных производителей при внебольничных пневмониях у взрослых. *Фарматека.* 2003; 13: 78–87.

17. Ноников В.Е., Воробьева М.Г. Микоплазменные пневмонии: диагностика и лечение. *Consilium Medicum.* 2005; 10: 839–43.

18. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / Под ред. Чучалина А.Г. М.: Литера, 2004.



MANAGE PAIN УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

22-23 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2013 г.

г-ца «Холидей Инн Сокольники»
Москва, ул. Русаковская, 24

“Holyday Inn Moscow Sokolniki” Hotel
Conference Hall “Sokolniki”
24 Rusakovskaya str., Moscow