

Эффективность и безопасность применения азитромицина при респираторных инфекциях у детей (обзор литературы)

Н.А. Геппе, И.А. Дронов

Инфекции дыхательных путей являются основным показанием для проведения антибактериальной терапии у детей – на их долю приходится более 80% назначений антибиотиков в педиатрической практике. В настоящее время антибактериальная терапия у детей чаще всего проводится амбулаторно. К антибиотикам, применяемым у детей в амбулаторных условиях, предъявляется ряд важных требований, обеспечивающих успешное лечение. Среди них можно выделить три главных требования:

1) необходимо, чтобы антибактериальный препарат был активен в отношении всех основных возбудителей диагностированного заболевания. Данное требование связано с тем, что в амбулаторных условиях обычно проводится эмпирическая антибактериальная терапия, без верификации возбудителя;

2) очень важно, чтобы антибиотик имел благоприятный профиль безопасности. Указанное требование диктуется спецификой амбулаторного ведения пациентов: в отличие от стационара в амбулаторных условиях возможности раннего выявления неблагоприятных лекарственных реакций существенно ограничены, поскольку отсутствует постоянное медицинское наблюдение;

3) антибактериальный препарат должен обеспечивать хорошую комплаентность больного. Для этого он должен быть высокоэффективным при пероральном приеме, иметь минимальную кратность приема и длительность курса лечения, выпускаться в специальной форме для детей (суспензия, сироп или раствор для приема внутрь). Кроме того, желательно, чтобы лекарственная форма была удобна для дозирования и приема.

Антибактериальный препарат из группы макролидов азитромицин (Сумамед) максимально соответствует всем указанным требованиям:

- спектр активности азитромицина включает все основные бактериальные возбудители внебольничных респираторных инфекций, как типичные, так и атипичные;
- азитромицин хорошо переносится и очень редко вызывает серьезные нежелательные явления;
- уникальные фармакокинетические параметры позволяют использовать азитромицин 1 раз в сутки и обеспечивают высокую эффективность при минимально коротких курсах лечения (3–5 дней) [1–3].

Полусинтетический антибиотик азитромицин является единственным представителем 15-членных макролидов. В отличие от других макролидов он содержит в своей структуре атом азота, поэтому по некоторым классификациям этот антибиотик выделяют в отдельную группу – азалиды. Благодаря наличию атома азота азитромицин имеет гораздо более высокую кислотоустойчивость по сравнению с другими макролидами [2].

Препарат азитромицин (Сумамед) рекомендуется для применения у детей с 6 мес до 12 лет в форме суспензии для приема внутрь и в форме таблеток в дозе 125 мг, у детей старше 12 лет возможно также использование капсул и таблеток в более высокой дозировке.

Фармакодинамика

Механизм действия азитромицина, как и других макролидов, обусловлен подавлением синтеза белка на рибосомах бактерий. Препарат обладает преимущественно бактериостатическим эффектом, но на основные бактериальные возбудители респираторных инфекций (*Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) действует бактерицидно [1–3]. В отношении этих бактерий азитромицин проявляет постантибиотический эффект – рост бактерий продолжает подавляться в течение некоторого времени после выведения антибиотика [2].

Как и другие макролиды, азитромицин активен в отношении многих грамположительных бактерий (стафилококков, стрептококков, коринебактерий, листерий) и внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм, легионелл). В отличие от других макролидов азитромицин обладает существенно более высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий. Он превосходит

Кафедра детских болезней лечебного факультета 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Наталья Анатольевна Геппе – профессор, зав. кафедрой.

Иван Анатольевич Дронов – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

другие препараты этой группы по эффективности против *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria spp.*, *Bartonella spp.* и *Campylobacter jejuni*. Азитромицин – единственный макролид, способный подавлять рост бактерий семейства кишечных (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* и др.). Как и другие макролиды, азитромицин активен в отношении *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, риккетсий, спирохет, некоторых микобактерий, анаэробных бактерий и простейших [1–3].

Фармакокинетика

Фармакокинетические показатели азитромицина уникальны и отличают этот антибиотик не только от остальных макролидов, но и от антибактериальных препаратов других групп. Биодоступность азитромицина после приема внутрь составляет 37–38% [1–3]. Пища не влияет на биодоступность азитромицина в форме суспензии, но снижает всасывание при использовании препарата в виде капсул [2]. Максимальная концентрация препарата в крови после приема внутрь достигается в среднем через 2–3 ч. Связывание азитромицина с белками плазмы находится в обратной зависимости от концентрации в крови и составляет от 7 до 51%. Очень большие концентрации препарата создаются внутриклеточно, благодаря чему его концентрация во многих тканях организма в десятки раз превышает таковую в крови. В частности, высокие концентрации азитромицина, намного превышающие минимальные подавляющие концентрации для большинства бактериальных возбудителей, создаются в миндалинах, аденоидах, экссудате среднего уха, бронхиальном секрете, слизистой бронхов и жидкости, выстилающей эпителий альвеол. Транспорт азитромицина в очаг воспаления осуществляется с помощью фагоцитов, где препарат накапливается в большом количестве. Азитромицин имеет очень большой период полувыведения – около 68 ч (от 2 до 4 сут), благодаря чему его эффективная концентрация в тканях сохраняется в течение 4–7 дней после завершения курса лечения. Большая часть азитромицина выводится с желчью, небольшая (до 6%) – с мочой [1–3].

Безопасность

Частота нежелательных явлений на фоне приема азитромицина составляет около 9%. В большинстве случаев отмечаются умеренно выраженные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в животе, тошнота, рвота, диарея и др.), которые, как правило, не требуют отмены препарата. Редко наблюдаются аллергические реакции (кожная сыпь и др.), изменения со стороны нервной системы (головокружение, головная боль, сонливость и др.), вагинальный кандидоз, интерстициальный нефрит [1–4].

В настоящее время обсуждается вопрос гепатотоксичности макролидов, поскольку в специализированных базах данных имеются сообщения о тяжелых поражениях печени [5]. Возможность развития фульминантного гепатита в очень редких случаях отражена в инструкции по медицинскому применению препарата Сумамед. В то же время до-

казательства причинно-следственной связи между использованием азитромицина и тяжелыми поражениями печени отсутствуют [6]. Установленным нежелательным явлением со стороны печени при использовании азитромицина у детей является бессимптомное повышение уровня ферментов, но частота этого явления не превышает 1% [7]. У взрослых пациентов зафиксированы единичные случаи возникновения обратимого внутрипеченочного холестаза, вызванного приемом азитромицина [6]. Развитие лекарственного поражения печени при использовании макролидов обычно связано с факторами риска: высокой дозой препарата, генетической предрасположенностью, одновременным применением других гепатотоксических препаратов, наличием фонового заболевания печени [5]. Результаты анализа накопленных клинических данных свидетельствуют о том, что частота гепатотоксических реакций при использовании макролидов составляет менее 4 на 100 000 случаев, и это позволяет отнести макролиды к безопасной группе антибактериальных средств [8].

Еще один аспект безопасности – это лекарственные взаимодействия, которые могут приводить к нежелательным реакциям. Макролиды являются ингибиторами цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) – фермента, участвующего в биотрансформации многих лекарственных средств. В результате ингибирования данного фермента макролидами может повышаться концентрация других препаратов в плазме крови, что увеличивает риск развития нежелательных реакций. Однако в проведенных исследованиях установлено, что влияние разных макролидов на цитохром P450 3A4 неодинаково. В частности, выявлено, что азитромицин практически не оказывает влияния на данный фермент и, соответственно, не меняет фармакокинетику других лекарственных средств [9].

В целом, накопленные в научной литературе данные свидетельствуют о высоком профиле безопасности азитромицина у детей.

Результаты клинических исследований применения азитромицина у детей

Показаниями к применению азитромицина у детей являются инфекции верхних дыхательных путей и уха (бактериальный риносинусит, острый средний отит, бактериальный тонзиллофарингит), инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальный бронхит, пневмония, обострение хронического бронхита), а также инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными к препарату бактериями. При респираторных инфекциях у детей азитромицин назначается 1 раз в сутки в течение 3–5 дней в курсовой дозе от 30 до 60 мг/кг.

Бактериальный риносинусит

Основными возбудителями бактериального риносинусита являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. У детей до 5 лет частым возбудителем также является *M. catarrhalis*. В качестве препарата выбора для лечения бактериального

риносинусита рассматривается амоксициллин. При указании на непереносимость β -лактамов рекомендуется использовать макролидные антибиотики с активностью против гемофильной палочки, прежде всего азитромицин, который из всех макролидов наиболее активен в отношении нее, а также кларитромицин. В случае неэффективности стартовой терапии рекомендуется ее замена на ингибиторозащищенный пенициллин или цефалоспорины II–III поколения [1–3, 10]. По данным исследования ПеГАС-III, проведенного в 2006–2009 годах в нескольких десятках городов России, азитромицин сохраняет высокую активность в отношении 92,7% штаммов *S. pneumoniae* [11]. Рекомендуемая длительность курса азитромицина при риносинусите составляет 3 дня. В ряде исследований было показано, что клиническая эффективность 3-дневного курса азитромицина (в дозе 10 мг/кг/сут) при остром и подостром синусите у детей сопоставима с эффективностью стандартного 10-дневного курса амоксициллина/клавуланата (в дозе 45 мг/кг/сут в расчете на амоксициллин) [12, 13].

Острый средний отит

Наиболее частыми возбудителями острого среднего отита также являются *H. influenzae* и *S. pneumoniae*. Несмотря на то что у $\leq 70\%$ больных заболевание разрешается без применения антибактериальной терапии, во многих случаях антибиотики должны быть назначены. Это связано с риском развития серьезных осложнений: перфорации барабанной перепонки, формирования хронического гнойного отита, гнойного менингита, абсцесса головного мозга и др. Алгоритм выбора антибактериальной терапии при остром среднем отите такой же, как и при бактериальном риносинусите. Рекомендуемая длительность курса азитромицина при остром среднем отите составляет 3 дня [1–3, 10]. В научной литературе представлено большое количество доказательных клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность азитромицина и других антибиотиков при остром среднем отите у детей. По данным коокрановского систематического обзора, короткие курсы азитромицина не уступают по эффективности стандартным курсам других антибиотиков (более 7 дней), но при использовании азитромицина существенно реже отмечаются нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта [14].

Стрептококковый тонзиллофарингит

Возбудителем стрептококкового тонзиллофарингита является β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) *S. pyogenes*. При этом заболевании требуется обязательное применение антибиотиков в связи с риском развития серьезных осложнений, которые делятся на две группы:

- 1) ранние инфекционные осложнения – паратонзиллярный абсцесс, лимфаденит, гнойные отит и синусит;
- 2) поздние неинфекционные осложнения – гломерулонефрит и острая ревматическая лихорадка.

Целью антибактериальной терапии является не только излечение пациента, но и эрадикация БГСА из организма,

что позволяет избежать развития поздних осложнений и рецидивов заболевания, а также предотвратить распространение инфекции. β -гемолитический стрептококк группы А неспособен формировать резистентность к пенициллинам, поэтому в качестве препаратов выбора рассматриваются феноксиметилпенициллин и амоксициллин. Однако клинический эффект при использовании пенициллинов достигается не всегда, что связано с феноменом копатогенности (продукцией β -лактамаз другими бактериями полости рта), низкой комплаентностью при 10-дневном курсе лечения (который требуется для эрадикации БГСА) и другими факторами. В случае риска резистентности копатогенной флоры рекомендуется назначение альтернативных препаратов, устойчивых к β -лактамазам, – ингибиторозащищенных пенициллинов или цефалоспоринов. Макролиды, в том числе азитромицин, рекомендуются при стрептококковом тонзиллофарингите как альтернативные средства, прежде всего при аллергии на β -лактамы антибиотики [10, 15]. Это связано с наличием у БГСА механизмов резистентности к этим антибиотикам. По результатам российских многоцентровых исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II резистентность *S. pyogenes* (включая умеренно резистентные штаммы) к азитромицину не превышала 10% [16].

Для всех пероральных антибиотиков рекомендуемый курс терапии при стрептококковом тонзиллофарингите также составляет 10 дней. Единственным исключением является азитромицин, который может применяться более коротким курсом (5 дней). Это обусловлено тем, что после перорального приема азитромицина в небных миндалинах длительно сохраняется очень высокая концентрация азитромицина, многократно превышающая минимальную подавляющую концентрацию для БГСА. В научной литературе представлены результаты многочисленных исследований по изучению эффективности азитромицина при стрептококковом тонзиллофарингите у детей. По данным коокрановского систематического обзора, короткие курсы азитромицина (3–5 дней) при стрептококковом тонзиллофарингите у детей имеют высокую эффективность, не уступающую таковой пенициллина [17]. Рекомендуемый режим использования азитромицина для лечения стрептококкового тонзиллофарингита у детей – 12 мг/кг/сут в течение 5 дней [10, 15, 18].

Внебольничная пневмония

Этиология пневмонии существенно различается у детей разного возраста. У детей старше 6 мес ведущим возбудителем внебольничной пневмонии является *S. pneumoniae*. В редких случаях пневмонию у детей раннего возраста может вызывать *H. influenzae*. Также частыми возбудителями пневмонии являются атипичные бактерии – *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, доля которых существенно увеличивается с возрастом, и у подростков они играют основную этиологическую роль при внебольничной пневмонии. Согласно российской программе по внебольничной пневмонии у детей, при лече-

нии заболевания, вызванного типичными возбудителями, в амбулаторных условиях препаратами выбора являются амоксициллин и ингибиторозащищенные пенициллины. В качестве альтернативных средств рассматриваются цефуроксим аксетил, а также макролиды, эффективные в отношении гемофильной палочки, – азитромицин и кларитромицин. При пневмонии, вызванной атипичными возбудителями, у детей используются макролиды, которые обладают высокой стабильной активностью в отношении *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* [19]. Необходимо отметить, что в клинической практике далеко не всегда можно дифференцировать пневмонию, вызванную типичными и атипичными возбудителями. В таких случаях для эмпирической терапии нетяжелой внебольничной пневмонии у детей целесообразно использовать макролиды, прежде всего азитромицин, который обладает высокой активностью в отношении типичных и атипичных возбудителей, а также создает высокие концентрации в легочной ткани.

При нетяжелой пневмонии, вызванной типичными бактериями, рекомендуемый курс антибактериальной терапии составляет 5–10 дней. При пневмонии, вызванной атипичными бактериями, лечение должно быть более длительным – до 14 дней. В то же время курс лечения азитромицином составляет 3 дня независимо от этиологии заболевания [19].

Представленные в научной литературе результаты доказательных исследований свидетельствуют о том, что по клинической эффективности при внебольничной пневмонии у детей азитромицин не уступает другим антибиотикам. В двух рандомизированных клинических исследованиях эмпирическая терапия азитромицином в течение 5 дней у детей в возрасте с 6 мес до 16 лет оказывала такой же высокий клинический эффект, как терапия ко-амоксиклавом (у детей до 5 лет) или эритромицином (у детей старше 5 лет) в течение 10 дней. При этом нежелательные явления при использовании азитромицина наблюдались существенно реже [20, 21].

В 2010 г. были представлены результаты проспективного международного многоцентрового исследования SuPoRTI, включавшего 550 взрослых и детей в 26 центрах трех стран. Показано, что через 20 лет после начала использования в клинической практике Сумамед сохраняет

высокую эффективность при инфекциях дыхательных путей и уха (острый фарингит, острый синусит и острый средний отит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония) [22].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день в научной литературе данные доказывают, что азитромицин является высокоэффективным и безопасным антибиотиком при лечении респираторных инфекций у детей.

Список литературы

1. Справочник по антимикробной терапии. Смоленск, 2006.
2. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск, 1998.
3. Веселов А.В., Козлов Р.С. // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2006. Т. 8. № 1. С. 18.
4. Treadway G., Pontani D. // J. Antimicrob. Chemother. 1996. V. 7. Suppl. C. P. 143.
5. Белоусов Ю.Б. // Рус. мед. журн. 2011. Т. 19. № 18. С. 1118.
6. Ушкалова Е.А., Коровякова Э.А. // Рус. мед. журн. 2012. Т. 20. № 1. С. 18.
7. Principi N., Esposito S. // Drug Saf. 1999. V. 20. № 1. P. 25.
8. Andrade R.J., Tulkens P.M. // J. Antimicrob. Chemother. 2011. V. 66. № 7. P. 1431.
9. Zhou Q. et al. // World J. Gastroenterol. 2007. V. 14. № 42. P. 5618.
10. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского и др. Смоленск, 2007.
11. Козлов Р.С. и др. // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2010. Т. 12. № 4. С. 329.
12. Alagić-Smailbegović J. et al. // Bosn. J. Basic Med. Sci. 2006. V. 6. № 4. P. 76.
13. Ng D.K. et al. // J. Paediatr. Child Health. 2000. V. 36. № 4. P. 378.
14. Kozyrskij A. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. V. 8. № 9. P. CD001095.
15. Насонова В.А. и др. // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 1999. Т. 1. № 1. С. 78.
16. Kozlov R., Sivaja O. // 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ICC, Munich, Germany, 31 Mar–04 Apr 2007. Abstract number: 1733_255.
17. Altamimi S. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. V. 21. № 1. P. CD004872.
18. Gerber M.A. et al. // Circulation. 2009. V. 119. № 11. P. 1541.
19. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика: Науч.-практ. программа. М., 2011.
20. Harris J.A. et al. // Pediatr. Infect. Dis. J. 1998. V. 17. № 10. P. 865.
21. Wubbel L. et al. // Pediatr. Infect. Dis. J. 1999. V. 18. № 2. P. 98.
22. Barsic B. // Abstracts of the 20th ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases). Vienna, Austria. April 10–13, 2010. S. 174.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 390 руб., на один номер – 195 руб.

Подписной индекс 81166