

Макролидные антибиотики при лечении инфекций органов дыхания у детей

 А.Л. Заплатников

*Кафедра педиатрии Российской медицинской академии
последипломного образования МЗ РФ, Москва*

Несмотря на значительный прогресс в разработке и внедрении в практику новых и эффективных способов лечения респираторных инфекций, вопросы рациональной терапии данных заболеваний у детей продолжают оставаться актуальными. Одним из основных условий эффективного лечения инфекционных заболеваний является своевременная и адекватная этиотропная терапия.

Рациональное применение антимикробных препаратов при инфекциях респираторного тракта позволяет не только существенно повысить эффективность проводимой терапии, но и значительно снизить риск осложнений и нежелательных эффектов. При этом для стартовой этиотропной терапии должны использоваться препараты выбора, а назначение альтернативных антибиотиков показано только при отсутствии эффекта от стартовой терапии либо при развитии побочных явлений, связанных с применением препаратов выбора. Альтернативные антибактериальные препараты могут быть использованы и в качестве стартовой терапии, но только в том случае, если у пациента имеются анамнес-

тические данные о непереносимости препаратов выбора.

Целью настоящей публикации является уточнение роли и места макролидных антибиотиков при лечении инфекций респираторного тракта у детей.

Макролиды — антибиотики, в химическую структуру которых входит макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце различают 3 основных подкласса макролидов — 14-, 15- и 16-членные макролиды, а в зависимости от происхождения выделяют природные и полусинтетические препараты (табл. 1). Л.С. Страчунский и С.Н. Козлов (1998) подчеркивают, что 15-членные препараты правильнее называть не макролидами, а азидами, так как в состав лактонного кольца у них включен атом азота. Антибактериальный механизм действия одинаков у различных макролидов, тогда как антибактериальная активность, фармакокинетика, переносимость и взаимодействие с другими лекарственными средствами различаются в зависимости от особенностей их строения.

Таблица 1. Классификация макролидных антибиотиков

Группы препаратов	14-членные	Подклассы макролидов 15-членные (азиды)	16-членные
Природные	Эритромицин Олеандомицин	—	Мидекамицин Спирамицин Джозамицин
Полусинтетические	Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамина ацетат

Антибактериальная активность

Макролиды являются бактериостатическими антибиотиками, хотя в высоких концентрациях они могут оказывать бактерицидное действие на пиогенный стрептококк, пневмококк, а также на возбудителей коклюша и дифтерии.

Характеризуя антимикробную активность макролидов, целесообразно обратить особое внимание на чувствительность к ним *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и других возбудителей, являющихся основными этиологическими агентами бактериальных инфекций респираторного тракта. В целом следует отметить, что макролиды обладают высокой активностью против типичных и атипичных пневмотропных возбудителей. Они эффективно подавляют рост и размножение грамположительных кокков (пиогенный стрептококк, пневмококк) и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы). Кроме этого, макролиды активны против золотистого стафилококка (метициллиночувствительных штаммов) и легионелл. В то же время такой актуальный пневмотропный возбудитель, как гемофильная палочка, характеризуется высокой устойчивостью по отношению к большинству макролидов.

Для сравнительной оценки антимикробной эффективности различных макролидов проводится их сопоставление с эритромицином, который рассматривается в качестве “стандартного макролидного антибиотика”. Отмечено, что хотя эритромицин и другие макролиды в целом характеризуются высокой антибактериальной активностью против *S. pyogenes*, максимальным эффектом в отношении данного возбудителя обладает кларитромицин. Антибактериальный эффект кларитромицина в 2 раза выше, чем у эритромицина, и в 4–8 раз выше по сравнению с другими макролидами. Аналогичная тенденция отмечена и при изучении активности макролидов в отно-

шении пенициллинчувствительных штаммов *S. pneumoniae*, устойчивость которых к кларитромицину была в 2 раза ниже, чем к эритромицину, рокситромицину, спирамицину, и в 4 раза ниже, чем к азитромицину и джозамицину. Следует отметить, что среди всех макролидов только 16-членные препараты могут быть активны против пенициллинрезистентных и эритромицинрезистентных штаммов *S. pneumoniae*.

Необходимо подчеркнуть, что все макролиды, в отличие от пенициллина и других β -лактамов антибиотиков, характеризуются высокой эффективностью против внутриклеточных пневмотропных возбудителей. При этом установлены различия в чувствительности микроорганизмов к определенным макролидам: кларитромицин наиболее активен против *C. trachomatis*, а эритромицин и азитромицин — по отношению к *C. pneumoniae*. В то же время *M. pneumoniae* характеризуется практически одинаковой высокой чувствительностью ко всем макролидам.

Бесконтрольное использование макролидных антибиотиков при различных респираторных инфекциях привело к появлению среди различных пневмотропных возбудителей устойчивых к ним штаммов. При этом уровень **резистентности микрофлоры к макролидам** напрямую зависит от частоты их применения: наиболее высокий удельный вес макролидорезистентных штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* отмечен в тех странах, где эти антибиотики традиционно широко используются в клинической практике.

В подавляющем большинстве случаев резистентность микроорганизмов к макролидам является перекрестной среди всех 14- и 15-членных препаратов. В то же время пенициллин- и эритромицинрезистентные пневмококки, а также эритромицинрезистентные пиогенные стрептококки сохраняют чувствительность к 16-членным макролидам. Очевидно, это связано с тем, что 16-членные препараты не индуцируют

Клиническая фармакология

метилование аденина в 23S-рибосомальной РНК бактерий и, следовательно, не способны стимулировать MLS бактериальную резистентность (резистентность, связанная с модификацией мишени на уровне бактериальной клетки, типична для макролидов, линкозамидов и стрептограминов). Кроме этого, для 16-членных макролидов менее характерны и такие механизмы резистентности, как инактивация антибиотика и изменение проницаемости клеточной стенки. Поэтому бактерии, устойчивые к 14- и 15-членным макролидам, могут сохранять чувствительность к 16-членным макролидным антибиотикам.

Макролиды обладают **постантибиотическим эффектом**, который заключается в подавлении жизнедеятельности микроорганизмов, продолжающемся после прекращения контакта с антибиотиком. В основе постантибиотического эффекта лежат необратимые изменения в рибосомах чувствительных возбудителей после кратковременного воздействия макролидов. Это приводит к нарушению синтеза функциональных белков возбудителя, замедлению их роста и размножения.

Кроме антибактериального эффекта макролиды обладают **противовоспалительным действием**, ингибируя окислительные процессы и влияя на выработку цитокинов. Установлено также **стимулирующее влияние макролидов на фагоцитоз**.

“Новые” макролиды

Несмотря на терапевтическую эффективность и минимальную токсичность эритромицина, при его использовании часто развиваются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в животе и др.). Кроме этого, малая продолжительность действия эритромицина и взаимодействие с рядом лекарственных средств (теофиллин, антигистаминные препараты, дигоксин и др.) обусловили необходимость создания макролидных антибиотиков, которые обладали

бы более высоким уровнем безопасности, лучшей биодоступностью и фармакокинетикой.

Такие макролидные антибиотики (“новые” макролиды) были созданы и в настоящее время широко используются в педиатрической практике. “Новые” макролидные антибиотики (полусинтетические 14-членные, 15-членные, природные и полусинтетические 16-членные макролиды) значительно лучше переносятся, поскольку они значительно меньше влияют на двигательную функцию желудочно-кишечного тракта по сравнению с эритромицином. В результате при использовании “новых” макролидов у детей намного реже отмечаются диспептические проявления.

Фармакокинетика

Макролиды хорошо проникают во многие органы, ткани и среды организма, в высоких концентрациях накапливаясь в миндалинах, легких, бронхиальном секрете, плевральной жидкости, полости среднего уха, придаточных пазухах носа и др. При этом большинство макролидов, за исключением рокситромицина, создают высокие тканевые концентрации, которые значительно превышают их уровень в плазме.

Практически все “новые” макролиды имеют лучшие фармакокинетические характеристики и более продолжительный период действия, что позволяет применять их не более 2–3 раз в сутки. Особенности фармакокинетики азитромицина определяют возможность его применения коротким курсом — в течение 3–5 дней — при однократном приеме в сутки.

Лекарственные взаимодействия

Большинство макролидных антибиотиков метаболизируется в печени при участии оксидазной системы цитохрома P450. При этом наименьшее ингибирующее влияние на цитохром P450 оказывают 16-членные макролиды и азалиды, что определяет их лучшую совместимость с другими пре-

Таблица 2. Лекарственное взаимодействие макролидов (по Л.С. Страчунскому и С.Н. Козлову (1998), модифицировано и дополнено)

Макролиды	Взаимодействующие препараты	Результат взаимодействия
Эритромицин Кларитромицин Мидекамицин	Непрямые антикоагулянты (варфарин и др.)	Усиление гипопротромбинемии
Эритромицин Кларитромицин Мидекамицин Джозамицин	Карбамазепин (тегретол, финлепсин и др.)	Повышение токсичности карбамазепина из-за увеличения его сывороточной концентрации
Эритромицин Кларитромицин Рокситромицин	Сердечные гликозиды (дигоксин)	Повышение токсичности дигоксина из-за увеличения его сывороточной концентрации
Эритромицин Кларитромицин Джозамицин	Антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол)	Высокий риск развития желудочковых аритмий
Эритромицин Кларитромицин Рокситромицин Джозамицин	Теофиллин	Повышение токсичности теофиллина из-за увеличения его сывороточной концентрации
Эритромицин Рокситромицин	Бензодиазепины (триазолам, мидозолам)	Усиление седативного эффекта бензодиазепинов
Эритромицин	Вальпроевая кислота (депакин, конвулекс)	Усиление седативного эффекта вальпроатов
Эритромицин	Метилпреднизолон	Пролонгирование эффекта метилпреднизолона
Эритромицин Кларитромицин	Цизаприд (координакс, перистил)	Высокий риск развития желудочковых аритмий
Эритромицин Кларитромицин	Дизопирамид (ритмилен, ритмодан)	Повышение риска развития токсичности дизопирамида

паратами (теофиллин, кофеин, карбамазепин и др.), которые также метаболизируются с участием цитохрома P450.

В целом при использовании макролидов одновременно с другими лекарственными средствами необходимо обращать внимание на возможность развития нежелательных явлений (табл. 2). При этом особое внимание должно быть уделено рациональному выбору конкретного макролидного антибиотика у детей, которые получают в качестве базисной терапии указанные лекарственные препараты.

Если ребенок принимает теофиллин или другие ксантиновые производные, то

использовать 14-членные макролиды нецелесообразно из-за высокого риска токсических эффектов. В этом случае выбор должен быть сделан в пользу 16-членных макролидов.

При необходимости назначить макролиды ребенку, получающему карбамазепин, наименьший риск развития нежелательных явлений будет достигнут при одновременном использовании азитромицина.

Следует отметить, что одновременное применение макролидов с алкалоидами спорыньи или эрготаминоподобными средствами способствует развитию выраженного вазоконстрикторного эффекта.

Нежелательные явления и противопоказания

Макролиды достоверно считаются одними из самых безопасных антибиотиков. При использовании макролидов серьезные побочные реакции отмечаются крайне редко. Из нежелательных явлений чаще отмечаются тошнота, рвота, боли в животе, реже — диарея. Как правило, эти побочные явления чаще встречаются при использовании природных 14-членных макролидов. Длительное применение “старых” 14-членных макролидов может сопровождаться развитием холестатического гепатита, в том числе и за счет образования гепатотоксичных метаболитов антибиотика (нитрозоалкановые формы).

Противопоказаниями для назначения макролидов являются выраженные нарушения функции печени, а также повышенная индивидуальная чувствительность к макролидам.

Показания к применению

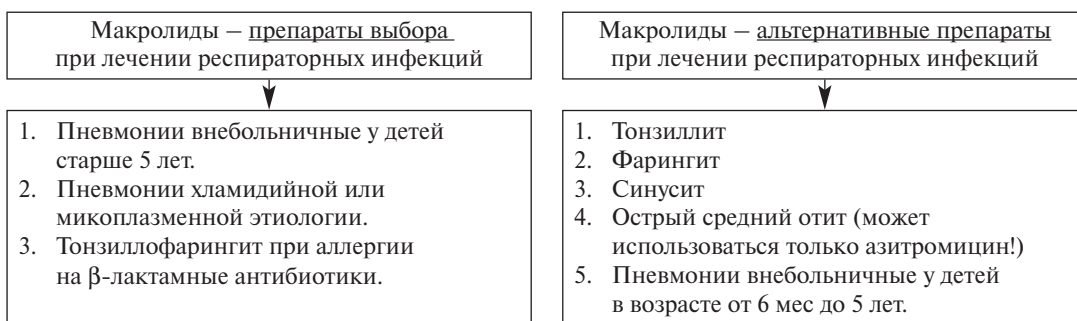
Принимая во внимание антибактериальный спектр действия макролидов (типичные и атипичные пневмотропные возбудители), а также хорошую их переносимость (особенно “новых” макролидов) и высокую безопасность, следует считать, что антибиотики данной группы заслуженно занимают одну из ведущих позиций при лечении детей с респираторными инфекциями бактериальной этиологии.

Как видно из представленной схемы, макролиды рекомендуется использовать у детей в качестве стартовой терапии при лечении респираторных инфекций атипичной этиологии (микоплазменные и хламидийные бронхиты и пневмонии), а также в тех случаях, когда имеется непереносимость β-лактамов антибиотиков (чаще всего — аллергия на пенициллины). Включение макролидов в перечень препаратов выбора при пневмониях у детей старше 5 лет связано с возрастанием этиологической роли микоплазменной инфекции в этом возрасте.

В остальных случаях — при ангинах, фарингитах, бронхитах, а также при пневмониях у детей в возрасте младше 5 лет — макролиды рассматриваются как альтернативные антибактериальные средства, которые могут быть назначены в случае отсутствия эффекта от стартовой терапии или при развитии нежелательных явлений, связанных с применением препаратов первого ряда.

Выбирая конкретный макролидный антибиотик, необходимо учитывать индивидуальные особенности ребенка и строго соблюдать режим дозирования препарата, ориентируясь на официальные рекомендации.

Рациональное использование макролидных антибиотиков по строгим показаниям и с учетом рекомендованных алгоритмов этиотропной терапии позволит существенно повысить качество лечения при респираторных инфекциях у детей.



Макролиды при лечении инфекций органов дыхания у детей.

Рекомендуемая литература

Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита. Метод. рекомендации под ред. Насоновой Н.А. и др. // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 1999. № 1. С. 78–82.

Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Антибактериальная терапия респираторных заболеваний в амбулаторной практике врача-педиатра. М., 1998.

Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М., 2002.

Самсыгина Г.А. Антибактериальная терапия респираторных заболеваний у детей // Consilium-Medicum. 2001. № 2. Прилож. Вып. 3. С. 3–7.

Самсыгина Г.А. Антибиотикотерапия пневмоний и бронхитов у детей. М., 1997.

Страчунский Л.С. Проблемы антибактериальной терапии у детей. М., 1999.

Страчунский Л.С., Богомилский М.Р. Антибактериальная терапия острого среднего отита у детей // Детский доктор. 2001. № 1. С. 5–7.

Страчунский Л.С., Богомилский М.Р. Антибактериальная терапия синуситов у детей // Детский доктор. 2001. № 1. С. 4–5.

Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск, 1998.

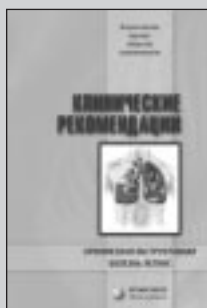
Таточенко В.К., Середа Е.В., Федоров А.М. и др. Антибактериальная терапия пневмонии у детей. Пособие для врачей // Клиническая микробиология и антимикробная терапия у детей. 2000. № 1. С. 77–87.

Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М., 1998.

Red Book. Report of the Committee on Infection Diseases. 25th American Academy of Pediatrics, 2000.

Williams J.D., Sefton A.M. Comparison of macrolide antibiotics // J. Antimicrob. Chemother. 1991. V. 31. Suppl. C. P. 11–26.

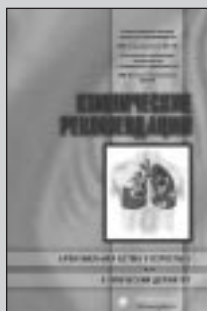
Книги издательства “Атмосфера”



Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. 168 с.

В предлагаемой новой книге подробно освещены вопросы определения, классификации, диагностики, патогенеза, функциональной и дифференциальной диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Рассмотрены проблемы медикаментозного лечения ХОБЛ при стабильном течении болезни и при обострениях, а также кислородотерапия, респираторная поддержка и хирургическое лечение ХОБЛ.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.



Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. 272 с.

В клиническом руководстве по диагностике и лечению бронхиальной астмы у взрослых и атопического дерматита подробно освещены вопросы эпидемиологии, дифференциальной диагностики и лечения бронхиальной астмы и атопического дерматита, диагностики и лечения профессиональной и аспириновой астмы, астмы у беременных, а также проблемы ночной астмы, тяжелого обострения бронхиальной астмы, респираторной поддержки при астматическом статусе, влияния гастроэзофагеального рефлюкса и физической нагрузки на бронхоконстрикцию.

Для пульмонологов, аллергологов, терапевтов, врачей общей практики.