

Л.С.НАМАЗОВА, д.м.н., профессор, В.К.ТАТОЧЕНКО, д.м.н., профессор, М.Д.БАКРАДЗЕ, к.м.н., К.С.ВОЛКОВ, Л.Л.НИСЕВИЧ, д.м.н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение современных макролидных антибиотиков в педиатрической практике

Термином «антибиотики» в настоящее время принято обозначать как собственно антибиотики (природные и полусинтетические), так и химиопрепараты. Они эффективны только при тех инфекциях, которые вызваны чувствительными к ним возбудителями. Назначение антибиотика при отсутствии чувствительности возбудителя нарушает микробный биоценоз, что способствует выработке флорой устойчивости и повышает риск развития побочных явлений.

К сожалению, педиатры амбулаторно-поликлинических учреждений все еще назначают их 25—70% больных с ОРИ и диареями, которые также чаще всего имеют вирусную этиологию.

Выбор антибактериального препарата врачом любой специальности, в т. ч. и педиатром, должен осуществляться с учетом критериев эффективности, безопасности, удобства применения, экономичности, а также знаний об антибиотикорезистентности. Применение антибактериальных препаратов имеет свои особенности в различных возрастных группах (у беременных женщин и кормящих матерей; у детей, особенно грудного и раннего возраста, и подростков; у взрослых пациентов, людей пожилого и старческого возраста).

Выбор препарата всегда сложен, а в амбулаторных условиях он в подавляющем большинстве случаев делается эмпирически, но педиатр при этом должен учитывать вероятную этиологию процесса и возможную устойчивость возбудителя.

Кроме того, у детей и подростков отмечаются определенные особенности фармакокинетики антибиотиков, связанные с:

- всасыванием препарата,
- распределением лекарства,
- связыванием лекарственного средства (ЛС) белками крови,
- метаболизмом препарата,
- выведением лекарств.

ВСАСЫВАНИЕ ПРЕПАРАТА

К основным факторам, влияющим на всасывание лекарственного средства, относятся кровоток в месте введения (для парентерального и трансдермального пути) и функции ЖКТ (при пероральном приеме и ректальном введении).

При парентеральном введении антибиотиков недоношенным детям следует помнить об их ма-

лой мышечной массе, неразвитом жировом слое, сниженном периферическом кровотоке (в связи с чем предпочтительно использовать внутривенное введение препаратов), а также о тонкости рогового слоя с большим количеством внеклеточной жидкости, что повышает трансдермальное всасывание.

При энтеральном введении препаратов следует учитывать тот факт, что у детей имеет место:

- снижение кислотности желудочного сока (не стоит назначать лекарства, инактивирующиеся при низком pH);
- увеличение времени эвакуации из желудка (что ведет к более полному всасыванию препаратов, абсорбирующихся преимущественно в желудке, например, ампициллина);
- нерегулярная или ослабленная перистальтика (соответственно, непредсказуемо количество всасывающегося в тонком кишечнике препарата);
- снижение активности ферментных систем ЖКТ, что понижает всасываемость жирорастворимых препаратов.

При ректальном применении препаратов всасывание достаточно полное, поэтому этот путь введения предпочтителен, особенно если контакт с ребенком затруднен.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВ

Распределение лекарств обусловлено содержанием в организме жировой ткани и жидкости, составляющих у недоношенных новорожденных 1% и 85% массы тела, у новорожденных — 15% и 70—85% соответственно. У взрослых внеклеточная жидкость составляет всего 20% массы тела. Объем внеклеточной жидкости влияет на распределение

водорастворимых препаратов, а содержание жиров — жирорастворимых лекарств.

СВЯЗЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ БЕЛКАМИ КРОВИ

У новорожденных и детей младшего возраста связывание препаратов белками по сравнению со взрослыми снижено. При этом в плазме повышается концентрация свободной фракции лекарства, что может привести к развитию токсических эффектов даже при пониженной или нормальной общей концентрации препарата в крови, например, при использовании антибиотика из группы полусинтетических пенициллинов. Некоторые препараты конкурируют с билирубином плазмы за связывание с альбумином, обладающим максимальной связывающей способностью. Соответственно лекарства, назначаемые новорожденным с желтухой, могут вытеснять билирубин из связи с альбуминами, при этом значительное его количество проникает в головной мозг и может вызывать билирубиновую энцефалопатию (что наблюдается при назначении сульфаниламидов и цефтриаксона недоношенным новорожденным).

МЕТАБОЛИЗМ ПРЕПАРАТОВ

Снижение активности цитохрома Р-450 у новорожденных (50—70% по сравнению с взрослыми) и соответственно низкая скорость метаболизма ведут к медленной элиминации, удлинению периода полувыведения, что в конечном итоге может привести к развитию токсического эффекта.

ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВ

У новорожденных детей (особенно недоношенных) имеет место снижение скорости и гломерулярной фильтрации, канальцевой секреции. Поэтому препараты выводятся из организма очень медленно (например, период полувыведения аминогликозидов увеличивается до 5—14 ч).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ

Следует отметить, что побочные явления при проведении антибиотикотерапии у детей (в основном аллергические) возникают обычно при отсутствии бактериальных инфекций, поскольку последние сопровождаются выбросом медиаторов, препятствующих реализации аллергического воспаления. «Ампициллиновая» сыпь, возникающая практически у всех детей с инфекционным мононуклеозом, получающих аминопенициллины «по поводу ангины», не является истинной токсико-аллергической реакцией.

Среди других особенностей и нежелательных эффектов, которые необходимо учитывать при применении антибиотиков, выделяют следующие:

- Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы — увеличение периода полувыведения из организма (необходима коррекция доз и интервалов между введениями).
- Тетрациклины — нежелательное влияние на костную ткань и зубы (противопоказаны детям до 8 лет).
- Нитрофураны — риск развития гемолитической анемии при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (противопоказаны новорожденным).
- Хинолоны и фторхинолоны — риск возникновения нарушений формирования костно-суставной системы и развития гемолитической анемии при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; назначение детям до 3 лет нежелательно (только при тяжелых инфекциях при отсутствии альтернативы).
- Цефтриаксон — повышенный риск развития ядерной желтухи у новорожденных (при необходимости можно назначить цефотаксим) и осложнений со стороны желчевыводящих путей (ЖВП) у детей всех возрастов.
- Аминогликозиды — угнетение ЦНС у новорожденных и грудных детей (при этом объем распределения в организме новорожденных выше, чем у взрослых, поэтому доза на кг массы тела выше, период полувыведения увеличен, соответственно высок риск развития токсических эффектов).
- Карбапенемы — у новорожденных период полувыведения имипенема/циластина выше, чем у взрослых. Меропенем не назначается детям до 3 мес. (нет данных о безопасности).
- Сульфаниламиды и ко-тримоксазол — повышенный риск ядерной желтухи и гемолитической анемии (применяются у новорожденных только при лечении врожденного токсоплазмоза и пневмоцистной пневмонии).
- Хлорамфеникол — замедлена его инактивация вследствие незрелости ферментов печени у новорожденных (применяется только в отсутствие безопасной альтернативы при условии мониторинга концентраций в крови и гематологических параметров).
- Макролиды — не выявлено существенной разницы в фармакокинетике этих препаратов у детей и взрослых (период полувыведения рокситромицина может увеличиваться у детей до 20 часов). Кроме того, не определена безопасность для детей диритромицина, а для детей до 6 мес. — кларитромицина. В отношении других макролидов нежелательных эффектов не описано.

Таким образом, макролиды относятся к числу наиболее безопасных, и потому наиболее широко используемых в педиатрии групп антибиотиков. Они содержат в молекуле макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на три группы (табл. 1).

Все макролиды обладают одинаковым механизмом действия, сходным спектром антибактериальной активности и похожими механизмами развития резистентности, но в то же время различаются по переносимости, лекарственным взаимодействиям, фармакокинетическим параметрам, что может определять выбор препарата.

В нескольких словах следует остановиться еще на нескольких аспектах антибиотикотерапии, проводимой у детей. Прием антибиотиков в целях профилактики бактериальных осложнений, например при ОРВИ, не только не эффективен, но, напротив, повышает риск их развития из-за нарушения микробиоценоза. Доказана эффективность антибактериальной профилактики лишь в ряде случаев: при некоторых операционных вмешательствах, ревматизме, иммунодефиците, контакте с пациентами, страдающими коклюшем, менингококковой или *H. influenzae* типа *b* инфекциями, а также в отношении жертв сексуального насилия. Во всех остальных ситуациях она нецелесообразна!

Препараты 1-го выбора назначаются при внебольничной инфекции с малой вероятностью устойчивости возбудителя. При высоком риске резистентности (дети из домов ребенка или недавно леченные антибиотиками, внутрибольничная инфекция) назначают препараты 2-го выбора. Средства 3-го выбора (резервные), как и комбинации препаратов, применяют в основном в условиях стационара при наличии полирезистентности возбудителя.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ДИСБАКТЕРИОЗ

Клинически выраженный кишечный дисбактериоз при обычных курсах терапии не развивается, нарушения стула (например, на фоне ко-амоксиклава) проходят без лечения. Пробиотики (особенно на основе лактобактерий) могут ускорять нормализацию флоры, однако их рутинное назначение с антибиотиками неоправданно. Также не показаны противогрибковые средства (кроме детей 1-го месяца жизни и пациентов с иммунодефицитными состояниями). Антибактериальный дисбиоз дыхательных путей, мочевого тракта, кожи — фактор риска внутрибольничных инфекций, его предупреждение требует применения препаратов более узкого спектра и более короткими курсами.

Пища снижает всасывание эритромицина, рокситромицина, мидекамицина и азитромицина, но не влияет на абсорбцию джозамицина, спирамицина и кларитромицина. К примеру, джозамицин в форме водорастворимых таблеток (вильпрафен солютаб) очень удобен в применении у детей, его можно растворять в воде с образованием суспензии с клубничным запахом или проглатывать. Макролидные антибиотики хорошо накапливаются в различных тканях организма, но не проникают в лик-

Таблица 1. Классификация макролидных антибиотиков

14-членные макролиды	15-членные макролиды	16-членные макролиды
Природные:		Природные:
эритромицин		джозамицин, мидекамицин, пирамицин
Полусинтетические:	Полусинтетический:	
диритромицин, кларитромицин, рокситромицин	азитромицин (имеет в своем кольце атом азота и является представителем новой подгруппы азалидов)	
Кетолиды		

вор. Отличительными свойствами препаратов данной группы является наличие у них, помимо антибактериального, иммуностропного и противовоспалительного эффектов.

Лекарственная устойчивость патогенной флоры определяет выбор стартовой терапии. К счастью, в России пневмококки сохраняют чувствительность к пенициллину, а гемофильная палочка — к ампициллину и амоксициллину; но у детей, получавших недавно (в течение 1–3 мес. предшествующих настоящему заболеванию) антибиотики, уместно предположить наличие устойчивой флоры и сразу назначить препараты 2-го ряда. Чувствительность *E. coli* к амоксициллину в настоящее время быстро утрачивается.

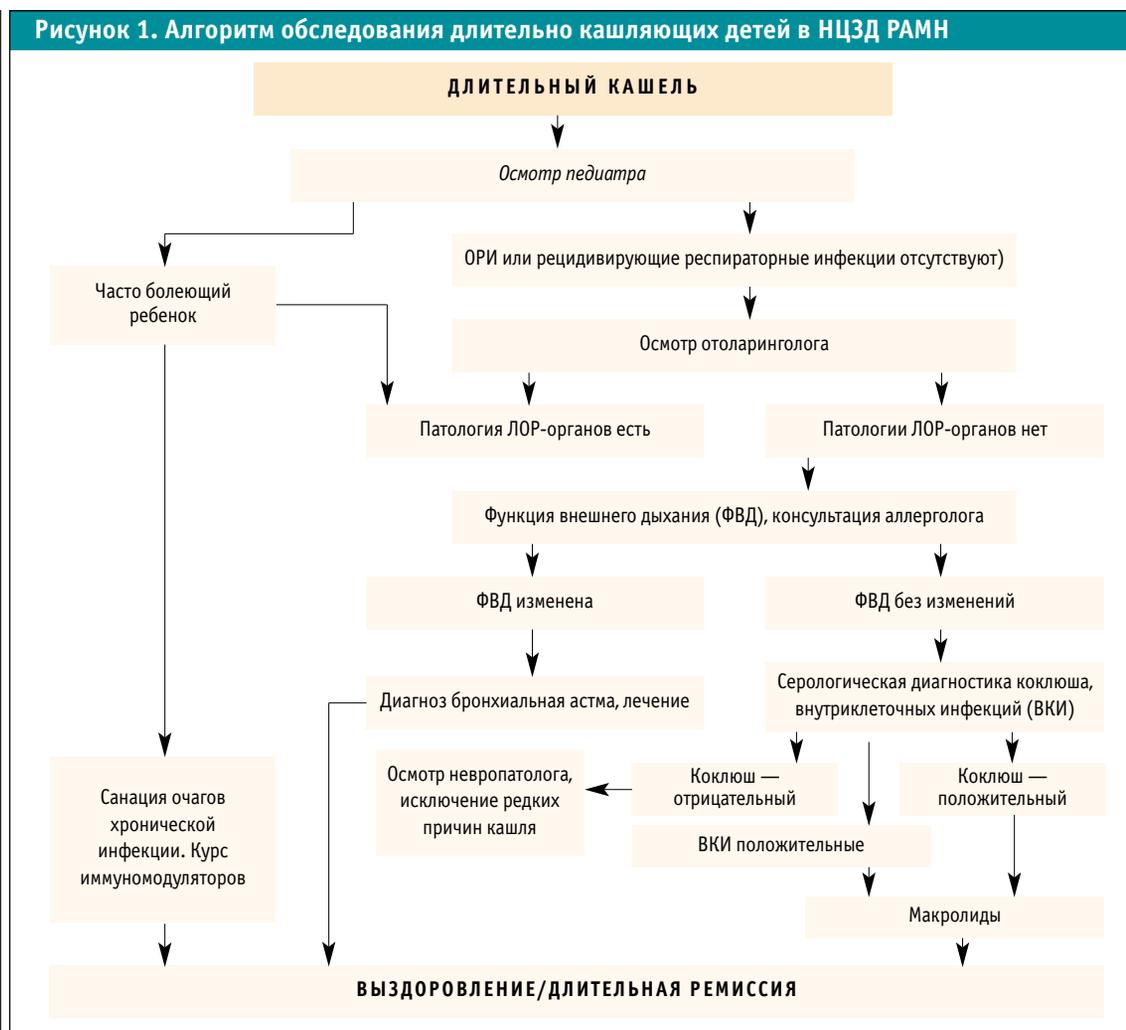
КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МАКРОЛИДОВ В ПЕДИАТРИИ

1. Инфекции у новорожденных: лечение заболеваний, вызванных хламидиями, микоплазмами, уреоплазмой, гемолитическими стрептококками, пневмококками, чувствительными стафилококками.

2. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов, возбудителями которых наиболее часто являются стрептококки, стафилококки, микоплазмы, хламидии, грамотрицательные палочки (эффективность 80–89%, Г.А.Самсыгина, 1997 г.). В исследованиях зарубежных авторов при лечении детей с инфекциями дыхательных путей эффективность джозамицина достигала 90%.

3. Инфекции нижних отделов респираторного тракта (бронхиты, внебольничные пневмонии), когда, как правило, имеют значение вирусно-бактериальные ассоциации, гемолитические стрептококки, пневмококки (до 40%), гемофильная палочка, моракселла, возбудители сифилиса, дифте-

Рисунок 1. Алгоритм обследования длительно кашляющих детей в НЦЗД РАМН



рии, микоплазмы и хламидии (10–20%), легионеллы (2–4%, Г.А.Самсыгина, 1997 г.), что в основном и является показанием для применения макролидов.

1. Коклюш.
2. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (эрадикация *Helicobacter pylori*).
3. Инфекции кожи (фурункулез), когда основными возбудителями являются различные виды стафилококков и стрептококков.
4. Профилактика инфекций.

Клиническая эффективность макролидов часто оказывается значительно выше, чем ее можно было представить, опираясь только на данные микробиологических исследований. Следует также отметить, что рост устойчивости возбудителей, описанный для данной группы антибиотиков, касается, в первую очередь, 14- и 15-членных макролидов, тогда как 16-членные продолжают сохранять свою эффективность.

Следует подчеркнуть, что достаточной активностью в отношении *H. influenzae* обладают азитромицин и, в меньшей степени, кларитромицин, что несколько ограничивает применение остальных

препаратов при отитах и синуситах (но не тонзиллите). Устойчивость к макролидам пневмококка и гемолитического стрептококка в России пока находится в пределах 10–15%, в меньшей степени она выражена в отношении мидекамицина (макропен) и джозамицина (вильпрафен).

Несмотря на появление «новых» макролидов, хорошо известные и давно используемые «старые» макролиды сохранили свое клиническое значение.

В последние годы отмечается неуклонный рост числа длительно кашляющих детей. Кашель у ребенка стал, пожалуй, самой частой причиной обращений к врачу: 50–70% детей до года и 30–60% детей школьного возраста обращаются к педиатрам, аллергологам, пульмонологам, ЛОР-врачам именно по этому поводу. В то же время кашель — основной симптом многих болезней респираторного тракта. И самое неправильное, что может сделать врач, — это изолированно назначить противокашлевое средство, потому что кашель — один из самых лучших защитных и очищающих рефлексов человека. Иное дело — проанализировав вид, характер кашля, другие симптомы, результаты обследования пациента, сделать вывод о локализации и типе пато-

логического процесса, который вызвал кашель, и назначить адекватное лечение.

При сборе анамнеза следует провести дифференциальный диагноз с учетом:

- температуры (признак инфекционного воспаления);
- одышки или затрудненного дыхания и цианоза (тяжесть поражения респираторного тракта);
- наличия стридорозного дыхания (сужение определенных участков дыхательных путей — ДП);
- деформации грудной клетки (длительный хронический процесс в ДП).

Практически в 90% случаев причиной кашля являются острые респираторные инфекции (ОРИ), прежде всего, вирусной или смешанной вирусно-

бактериальной этиологии. Однако следует помнить и о других причинах кашля. При этом у детей грудного и раннего возраста следует проводить дифференциальный диагноз с учетом возможных:

- врожденных нарушений (стеноз трахеи и бронхов, трахео- или бронхомалиция, бронхогенные кисты, аномалии развития трахеобронхиальной системы и крупных сосудов, врожденная эмфизема);
- аспирации (в т.ч. вследствие аномалий развития губы, челюстей, неба, трахеоэзофагеальной фистулы и др.);
- муковисцидоза, врожденной сердечной недостаточности с застоем в малом круге кровообращения, первичной дискинезии ресничек мерцательного эпителия.

У детей дошкольного возраста, кроме указанных выше причин, следует исключить:

- инфекционные заболевания (коклюш, паракклюш, туберкулез);
- заболевания ЛОР-органов;
- инородные тела;
- рецидивирующие и хронические заболевания респираторного тракта;
- загрязнение воздушной среды (как общей, так и микроокружения, например, при пассивном курении).

У школьников:

- бронхиальную астму;
- объемные процессы (средостения, рецидивирующий папилломатоз гортани и др.);
- активное табакокурение;
- ревматические болезни;
- психогенный кашель.

При этом, не забывая и о состояниях, перечисленных выше.

Таким образом, если на прием к педиатру в амбулаторно-поликлиническое учреждение приходит длительно кашляющий ребенок, то врач должен действовать по следующему алгоритму. По результатам анамнеза, клинической картины, обследования можно последовательно исключить наличие у ребенка перечисленных в алгоритме патологических состояний, неадекватная терапия которых или отсутствие лечения также могут вызывать длительный кашель у ребенка. Совместно с невропатологом можно подтвердить или исключить диагноз психогенного кашля. И только при подтверждении случаев острых воспалительных заболеваний ЛОР-органов и респираторного тракта показано назначение антибиотиков.

В нашем центре диагноз пациентам устанавливается на основании комплексного общеклинического, микробиологического (в т.ч. на наличие внутриклеточных паразитов), аллергологического и иммунологического обследования, по результатам которого назначается лечение (рис. 1).

Вильпрафен Солютаб®
джозамицин 1000 мг

Когда другие макролиды бессильны...



природный 16-членный макролидный антибиотик



Новые возможности в лечении респираторных заболеваний

- ✓ водорастворимые таблетки с клубничным запахом
- ✓ высокая эффективность
- ✓ прием 2 раза в сутки
- ✓ решение проблемы резистентности основных патогенов
- ✓ отличная переносимость
- ✓ разрешено применение при беременности

—Аstellas Фарма Юроп С.Б.Л.—, Московское представительство.
Россия, 129147, Москва, ул. Марининская, д. 16. Тел: (495) 737-07-66; факс: (495) 737-07-63

