

Современные подходы к антибактериальной терапии заболеваний респираторного тракта у детей: место оригинального кларитромицина

Будущее макролидных антибиотиков, без сомнения, будет очень захватывающим. Их применение позволит изжить представление об антибиотиках как о препаратах с узкой сферой использования и расширить диапазон показаний для их назначения.
Член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор А.С. Страчунский

Лечение острых инфекционных заболеваний дыхательных путей в детском возрасте — это всегда балансирование между необходимостью скорейшего устранения симптомов и обеспечением безопасности лечения, которое не должно отражаться на физическом и психическом здоровье детей. Поэтому проведение антибиотикотерапии у данной группы пациентов требует взвешенного подхода, и каждый шаг при этом должен быть обоснованным с точки зрения данных доказательной медицины в отношении выбранного препарата и особенностей течения заболевания.

24 мая в г. Киеве состоялся телемост, в ходе которого ведущие украинские специалисты в области педиатрии представили доклады о современных подходах к проведению антибиотикотерапии внебольничных пневмоний (ВП) и инфекций верхних дыхательных путей в детском возрасте.

Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская пульмонология», руководитель отделения проблем аллергии и иммунореабилитации детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Владимир Федорович Лапшин осветил в докладе актуальные вопросы антибиотикотерапии в детском возрасте и место современных макролидов в лечении ВП у детей:



— Несмотря на некоторые изменения, которые произошли за последние годы в структуре заболеваемости детей, заболевания органов дыхания по-прежнему сохраняют лидирующие позиции, оставаясь на первом месте. Рассматривая эту проблему, необходимо отметить, что успехи детской пульмонологии наиболее ощутимы в лечении пневмонии. Несмотря на это, пневмония и сегодня представляют существенную угрозу для жизни детей и занимают одно из ведущих мест в структуре детской смертности.

В настоящее время на основании детального изучения клинических особенностей течения острой пневмонии разработана классификация заболевания, которая была принята на XII съезде педиатров. Новая классификация учитывает происхождение, клинко-рентгенологическую форму, локализацию, наличие осложнений, сопутствующую дыхательную недостаточность, а также течение пневмонии.

Выделяют внебольничные (амбулаторные), нозокомиальные (госпитальные) и вентиляционные (ранние, поздние), у младенцев — внутриутробные, а также аспирационные пневмонии и пневмонии при иммунодефиците.

Многие педиатры считают, что наиболее приемлемой была бы этиологическая классификация пневмонии. Однако в настоящее время существуют непреодолимые трудности, связанные с отсутствием методов экспресс-диагностики, пригодных для большинства лечебных учреждений.

Известно, что развитие ВП непосредственно связано с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей. Вид микроорганизма, который вызывает заболевание, зависит от условий, в которых произошло инфицирование, возраста ребенка, предыдущей антибактериальной терапии, наличия сопутствующих заболеваний, таких как иммунодефицитное состояние или аспирационный синдром. Дети, которые посещают детские заведения закрытого типа (интернаты, дома ребенка), могут

иметь особенный микробный пейзаж респираторной системы с высокой частотой антибиотикорезистентности.

Этиологическая структура ВП отличается в зависимости от возраста больных. В связи с этим большое значение сегодня имеет правильный выбор стартовой эмпирической антибактериальной терапии, которая является основой лечения ВП. Выбор этой терапии следует осуществлять в первую очередь с учетом данных об этиологической структуре ВП в различных возрастных группах детей.

Установлено, что в этиологической структуре ВП в раннем детском возрасте (от 4 мес до 4 лет) помимо пневмококка доминируют стрептококки группы В и вирусы, тогда как в более старших возрастных группах наблюдается усиление роли пневмококка и внутриклеточных микроорганизмов (*M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*). Так, по данным литературы, наиболее частой причиной ВП является *S. pneumoniae* (20-60%), а так называемыми атипичными возбудителями — прежде всего *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* (15-30%). Поэтому одним из основных условий рациональной антибиотикотерапии является учет резистентности основных возбудителей заболевания к антибактериальным препаратам. При этом необходимо использовать как глобальные, так и региональные данные о возбудителях пневмонии.

Однако в настоящее время в Украине не проводятся широкомасштабные многоцентровые исследования, направленные на изучение этиологии пневмоний у детей и чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам, что приводит к невозможности определения наиболее вероятных возбудителей ВП в том или ином регионе, а выводы о возникновении резистентности микроорганизмов к определенным антимикробным препаратам практически врачи могут делать только на основании результатов зарубежных исследований или собственного практического опыта.

Часто развитие ВП может быть обусловлено несколькими видами микроорганизмов, в связи с чем препаратами выбора для проведения стартовой антибиотикотерапии должны являться препараты с широким спектром антимикробного действия, активные в отношении как пневмококков и гемофильной палочки, так и внутриклеточных возбудителей.

Таким образом, выбор стартовой антибактериальной терапии у детей проводится эмпирически с учетом доминирования того или иного возбудителя при определенной форме пневмонии в конкретной возрастной группе и данных доказательной медицины о возникновении устойчивости наиболее распространенных возбудителей ВП к определенным антимикробным агентам.

В соответствии с современными международными рекомендациями и украинскими протоколами по лечению ВП в детском возрасте препаратами первой линии терапии являются β-лактамы антибиотики и макролиды. Макролиды занимают особое место в современной терапии ВП благодаря способности

избирательно накапливаться в инфицированных тканях, высокому антимикробному потенциалу и выраженной активности в отношении ключевых возбудителей ВП — *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *H. influenzae*. Высокая эффективность макролидов в достижении основной цели антибиотикотерапии — эрадикации возбудителя доказана в большом количестве клинических и микробиологических европейских и российских исследований. Кроме того, установлено, что на сегодня не существует клинически значимой резистентности внутриклеточных возбудителей инфекций дыхательных путей к современным макролидам.

β-Лактамы антибиотики не обладают активностью в отношении внутриклеточных микроорганизмов, поэтому в ситуациях, позволяющих предполагать их этиологическую роль в возникновении ВП, препаратами выбора являются макролиды, применению которых в современных международных руководствах уделено много внимания. Так, в американских руководствах по лечению ВП у детей, основанных на данных доказательной медицины, рекомендовано использование макролидов в возрастной группе старше 5 лет в качестве стартовой монотерапии, а в случаях тяжелого течения заболевания — их сочетание с β-лактамами антибиотиками.

Представителем современных макролидов, широко используемых сегодня в клинической практике, является оригинальный кларитромицин (Кларид®), обладающий широким спектром антимикробного действия. Кларитромицин активен в отношении большинства возбудителей заболеваний респираторного тракта и характеризуется высокой активностью в отношении стрептококков, превосходя таковую эритромицина в 2-4 раза.

Антимикробный эффект кларитромицина, как и других макролидов, обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Необратимые изменения, происходящие при этом в рибосомах, приводят к дальнейшему усилению антибактериального воздействия кларитромицина, исключая возможность ресинтеза новых функциональных белков. Таким образом обеспечивается персистирующее ингибирование жизнедеятельности бактерий — постантибиотический эффект кларитромицина. Продолжительность этого эффекта, проявляющегося уже после короткого периода применения препарата, может достигать 10 ч.

Высокая эффективность кларитромицина в эрадикации типичных и атипичных возбудителей пневмонии, доказанная в экспериментальных и клинических исследованиях, объясняется также особенностями фармакокинетики препарата, обуславливающей оптимальный баланс его тканевой, внутриклеточной и внеклеточной (жидкость среднего уха и жидкость, выстилающая эпителий) концентраций.

Пик концентрации кларитромицина в плазме крови достигается уже через 2 ч после приема первой дозы препарата, при этом кларитромицин активно проникает в ткани, а часть активного компонента препарата остается в плазме крови. Концентрация

кларитромицина в легочной ткани, бронхиальном секрете, экссудате среднего уха, миндалинах, жидкости, выстилающей эпителий, и мокроте в несколько раз превышает плазменную и в течение длительного периода сохраняется на уровне, обеспечивающем терапевтическое воздействие.

Высокая внутриклеточная концентрация кларитромицина достигается благодаря его хорошей растворимости не только в воде, но и в липидах, что позволяет легко проникать через клеточную мембрану.

Важную роль оптимального баланса концентрации препарата в клетках, тканях и внеклеточной жидкости подтверждают результаты сравнения вышеуказанных значений и связанной с ними терапевтической эффективности кларитромицина с соответствующими показателями другого макролида — азитромицина и β-лактамоного антибиотика амоксициллина. Так, для амоксициллина характерным является создание высоких концентраций во внеклеточной жидкости, в связи с чем этот препарат, как и другие β-лактамы антибиотики, проявляет активность только в отношении микрофлоры, локализуемой внеклеточно. Азитромицин в незначительном количестве проникает во внеклеточное пространство, создавая максимальные концентрации внутри клетки (92 против 8%), что в некоторых ситуациях приводит к недостаточной активности этого препарата в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры. Способность кларитромицина создавать оптимальные концентрации как вне, так и внутри клеток (36 и 64% соответственно) (Scaglione F. и соавт., 1993) обуславливает его высокую активность в отношении возбудителей, имеющих различную локализацию.

Важной особенностью кларитромицина (Кларид®), помимо быстрого проникновения внутрь клетки и достижения высоких концентраций, является короткий период полувыведения, что предопределяет низкий риск развития к нему резистентности, часто возникающей при использовании препаратов с длительным периодом полувыведения. Так, азитромицин, имеющий период полувыведения 68-70 ч, после окончания курса лечения в течение длительного времени (4-6 недель) остается в тканях в концентрациях, не обеспечивающих минимального ингибирующего влияния на микроорганизмы, которые предрасположены к селекции менее чувствительных к воздействию антибактериальных препаратов форм и, как следствие, развитию антибиотикорезистентности. Концентрации кларитромицина после окончания терапии данным препаратом падают очень быстро — в течение нескольких часов до значений ниже минимального активного порога, что уменьшает возможность селекции резистентных к препарату штаммов микроорганизмов.

Кроме того, кларитромицин (Кларид®) обладает более высокой биодоступностью по сравнению с другими макролидами, что обуславливает отсутствие зависимости приема препарата от приема пищи и, соответственно, удобство его применения.

Немаловажную роль в обеспечении высокой эффективности кларитромицина в лечении ВП играет наличие у препарата неантибиотических эффектов. В основе механизма противовоспалительного эффекта

Продолжение на стр. 4.

Современные подходы к антибактериальной терапии заболеваний респираторного тракта у детей: место оригинального кларитромицина

Продолжение. Начало на стр. 3.

лежит повышение фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов. Последние во время своей миграции с током крови транспортируют препарат в очаг воспаления, создавая там особенно высокие концентрации действующего вещества. Таким образом, при наличии воспаления проникновение кларитромицина в очаг инфекции увеличивается, что повышает эффективность противомикробной терапии.

Установлено, что кларитромицин повышает продукцию моноцитами противовоспалительного цитокина интерлейкина-10, снижает уровень провоспалительных медиаторов, угнетает нуклеарный фактор, замедляет адгезию лейкоцитов, окислительные процессы и апоптоз. Наличие у кларитромицина вышеперечисленных свойств позволяет предположить возможность модификации течения не только острых инфекционных заболеваний респираторного тракта, но и некоторых хронических, таких как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких.

В Украине кларитромицин представлен оригинальным препаратом Клацид®, который выпускается как в таблетированной форме, так и в суспензии, рекомендуемой для применения у детей с 6-месячного возраста до 12 лет, что дает возможность соблюдения оптимальной дозировки в зависимости от массы тела ребенка и исключения использования недостаточных доз с риском развития микробной резистентности к препарату.

Наличие на украинском фармацевтическом рынке оригинального кларитромицина – препарата Клацид® – имеет большое значение, особенно если учитывать результаты исследования генерических препаратов кларитромицина (Nightingale C.H., 2005), которые показали, что у 9% генериков содержание действующего вещества не соответствует спецификации оригинального препарата, а у 19% всех исследованных генериков превышен максимально допустимый уровень общих примесей оригинальной спецификации.

Следует отметить, что, помимо выраженной антимикробной активности, Клацид® обладает доказанной высокой безопасностью, демонстрируя лучшую переносимость и меньшее количество и выраженность побочных гастроинтестинальных эффектов по сравнению со многими другими антибиотиками. Случаи развития аллергических реакций при приеме препарата Клацид® очень редки.

Важным преимуществом препарата Клацид®, как и всех макролидов, по сравнению с другими антибактериальными препаратами является не только низкая токсичность, но и небольшая длительность лечения инфекций дыхательных путей, что имеет большое значение при лечении ВП в амбулаторных условиях и снижает риск развития микробной резистентности. Длительность лечения нетяжелых форм ВП препаратом Клацид® составляет 5-7 суток.

Доцент кафедры детских и подростковых заболеваний Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Наталья Васильевна Алексеевко в ходе выступления сделала акцент на особенностях антибактериального, противовоспалительного и других эффектов препарата Клацид® и аспектах его применения в лечении инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей у детей:

– Особенность антибактериального эффекта препарата Клацид® заключается в достижении очень высоких бактерицидных концентраций в очаге воспаления при невысоких бактериостатических уровнях в крови. Минимальные ингибирующие концентрации кларитромицина приблизительно в 2 раза ниже, чем у эритромицина.



Т-киллеров, повышение количества Т-клеток, продуцирующих γ -интерферон и интерлейкин-4, а также Т-хелперов при иммуносупрессии, снижение уровня не только интерлейкина-8, но и других маркеров хронического воспаления.

Противовоспалительный эффект препарата Клацид® имеет особое значение при лечении инфекций, вызванных внутриклеточными возбудителями. При применении препарата Клацид® наблюдается усиление активности

Т-киллеров, повышение количества Т-клеток, продуцирующих γ -интерферон и интерлейкин-4, а также Т-хелперов при иммуносупрессии, снижение уровня не только интерлейкина-8, но и других маркеров хронического воспаления.

Клацид®, как и другие макролиды, оказывает благоприятное воздействие на мукоцилиарный клиренс и продукцию слизи слизистой оболочкой, снижая гиперсекрецию бокаловидных клеток, улучшая мукоцилиарный транспорт и изменяя вязкость и эластичность отделяемого секрета.

Кроме того, Клацид® ослабляет воздействие некоторых вирулентных факторов, продуцируемых условно-патогенными микроорганизмами, нарушая структуру и функцию формируемых ими биопленок, защищающих возбудителей от воздействия специфических этиотропных препаратов и многократно повышающих их антибиотикорезистентность. Способность препарата Клацид® разрушать матрикс биопленок не зависит от наличия у него активности к возбудителям, которые их образуют, и его роль при добавлении к стандартной терапии вышеуказанных инфекций заключается в увеличении ее эффективности.

Еще одним важным свойством препарата Клацид® является наличие прокинетического эффекта, который препятствует формированию билиарного сладжа, наблюдающегося, в частности, при приеме цефалоспоринов.

Клацид® обладает доказанной активностью по отношению ко всем микробным агентам, вызывающим наиболее частые осложнения острых респираторных заболеваний у детей (тонзиллофарингит, средний отит, синусит), и обеспечивает высокие концентрации действующего вещества в очагах воспаления – слизистой оболочке носа, жидкости, выстилающей эпителий, экссудате среднего уха, миндалинах, слизистой оболочке носа, которые во много раз превышают таковые у других представителей макролидов, цефалоспоринов и β -лактамов антибиотиков. Применение препарата Клацид® в лечении вышеперечисленных осложнений позволяет добиться устранения симптомов и улучшения качества жизни уже через два дня после начала терапии, уменьшить образование назальной слизи на 94% и увеличить мукоцилиарный клиренс на 34% при синуситах, что является значимым преимуществом в лечении детей (Rubin V. et al., 1994).

Таким образом, оптимальный спектр антимикробного действия препарата Клацид®, его высокая эффективность в эрадикации возбудителей, обусловленная фармакокинетическими свойствами, наличие преимуществ по сравнению с другими макролидами и представителями классов цефалоспоринов и β -лактамов антибиотиков, а также высокая безопасность позволяют рекомендовать этот препарат для проведения стартовой монотерапии инфекционных заболеваний респираторного тракта у детей различных возрастных групп.

В ходе мероприятия практические врачи из Киева, Симферополя и Севастополя смогли получить ответы от В.Ф. Лапшина на наиболее актуальные вопросы, связанные с обеспечением эффективности и безопасности антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей у детей.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

– В амбулаторной практике педиатры, руководствуясь украинскими протоколами, начинают лечение ВП с назначения цефалоспоринов. Можно ли начинать лечение таких пациентов с применением препарата Клацид®?

– В настоящее время на основе международных клинических рекомендаций разработаны новые протоколы для лечения ВП, с которыми украинские педиатры смогут ознакомиться в ближайшее время и в которых четко обозначено место макролидов в стартовой терапии ВП (об этом шла речь в начале конференции). Назначение препарата Клацид® в качестве стартовой терапии ВП не только возможно, но и предпочтительно в ряде клинических ситуаций, особенно у детей старшего возраста при неосложненной ВП с учетом особенностей его влияния на очаг воспаления.

– Можно ли сравнить эффективность препарата Клацид® с парентеральным введением цефалоспоринов в лечении заболеваний дыхательных путей?

– Общемировой тенденцией является преимущественное назначение у детей пероральных форм антибактериальных препаратов и отказ от инъекционных форм при нетяжелом течении заболеваний. Высокая эффективность лечения пероральными формами препарата Клацид® в таких случаях является доказанной, как и его многочисленные преимущества, поэтому нет необходимости ставить вопрос о выборе между инъекционными формами цефалоспоринов и пероральными – препаратом Клацид® у детей с неосложненной ВП на амбулаторном (первичном) этапе оказания медицинской помощи детям. При осложненном течении пневмонии, в частности на госпитальном этапе, показано сочетанное применение парентерального β -лактамового антибиотика (в том числе цефалоспоринов) с макролидами.

– Каковы клинические преимущества препарата Клацид® перед другим представителем макролидов – азитромицином?

– Назначение макролидов (азитромицина или кларитромицина) является альтернативой для лечащего врача. Выбор между этими препаратами следует осуществлять с учетом многих факторов, в том числе возможного возбудителя заболевания, наличия и характера предыдущей антибиотикотерапии, особенностей назначения антибактериальных препаратов в регионе (необходимо помнить о том, что антибиотикорезистентность может формироваться на уровне региона при преимущественном назначении одних и тех же препаратов на протяжении длительного времени). Главные клинические преимущества препарата Клацид® в любых ситуациях определяются более коротким периодом полувыведения и, как следствие, отсутствием риска развития резистентности к нему микроорганизмов, а также оптимальным соотношением тканевой, внутриклеточной и внеклеточной концентраций, что позволяет добиться эффективной эрадикации возбудителей вне зависимости от их локализации и быстрого устранения клинических симптомов. Важным аргументом в пользу препарата Клацид® является также наличие противовоспалительного и прокинетического эффектов, высокой биодоступности. Следует отметить, что употребляемая пища не влияет на биодоступность препарата Клацид®.

– Какие на сегодня имеются данные в отношении наличия у макролидов гепатотоксичности?

– Гепатотоксичность таких макролидов как кларитромицин и азитромицин, – не более, чем миф, и указания в литературе на наличие такого побочного эффекта у этих препаратов отсутствуют. Данные макролиды являются наименее токсичными антибактериальными препаратами, и это подтверждают не только результаты мультицентровых исследований, но и реальная клиническая практика.

– Когда в схему терапии острой респираторной вирусной инфекции следует включать антибактериальный препарат?

– Антибиотикотерапия назначается с первого дня установления диагноза осложнения острой респираторной вирусной инфекции (пневмонии, отита и др.). При вирусной этиологии респираторной инфекции назначение антибиотиков не показано.

– Через какой промежуток времени после проведения курса антибиотикотерапии можно назначать антибактериальный препарат повторно?

– Напомню, что назначение антибиотикотерапии, особенно повторно, должно быть обоснованным. Такое лечение следует проводить строго по показаниям, обозначенным в современных руководствах по лечению инфекционных заболеваний дыхательных путей. Частой ошибкой практических врачей является необоснованная и поспешная замена одного антибактериального препарата другим, увеличение дозы, длительности антибиотикотерапии, проведение повторных курсов. Между тем для принятия подобных решений необходимо использовать современные критерии эффективности антибактериальной терапии, правильная оценка которых поможет избежать ошибок, приводящих к развитию антибиотикорезистентности, что, в свою очередь, обуславливает серьезные трудности в лечении респираторных заболеваний у ребенка в будущем. В частности, клиническим критерием эффективности антибактериальной терапии ВП является стабилизация состояния по истечении 48 ч после приема препарата, а рентгенологическим – позитивные изменения на рентгенограмме не ранее 3-5 суток.

В случаях, когда проведение повторного курса антибиотикотерапии действительно необходимо, препарат можно назначать не ранее чем через месяц после завершения предыдущего курса его приема.

– Можно ли использовать Клацид® в лечении «атипичной» ВП, вызванной внутриклеточными возбудителями, а также при лечении коклюша?

– Клацид® не только может использоваться в таких случаях, но и с патогенетической точки зрения является препаратом выбора, поскольку именно макролиды в отличие от β -лактамов антибиотиков обладают активностью по отношению к данным возбудителям. Терапия препаратом Клацид® также является патогенетически обоснованной при лечении коклюша.

– Какая роль сегодня отводится физиотерапевтическим методам в лечении заболеваний дыхательных путей?

– Важная роль физиотерапевтических методов у детей с респираторными заболеваниями неоспорима, тем более что многие лечебные учреждения нашей страны имеют хорошую физиотерапевтическую базу, возможности которой необходимо использовать. Однако эти методы не имеют доказательной базы в отношении эффективности в лечении пневмоний. Их использование является целесообразным в период реабилитации детей с данной патологией.

– Следует ли применять пробиотики при назначении препарата Клацид®?

– Как уже отмечалось, макролиды, в частности кларитромицин (Клацид®) и азитромицин, не вызывают дисбиотических нарушений, поэтому применение пробиотиков является нецелесообразным при использовании этих препаратов.

– Как применяется Клацид® в лечении хеликобактерной инфекции у детей?

– Клацид® является наиболее активным из всех макролидов препаратом в эрадикации *Helicobacter pylori*, действуя в том числе на внутриклеточные формы этого возбудителя, поэтому данный препарат успешно используется в детской гастроэнтерологии. Для эрадикации хеликобактерной инфекции мы применяем две схемы лечения с различной частотой и длительностью приема препарата Клацид® в зависимости от его использования в монотерапии или в сочетании с амоксициллином:

• Клацид® в дозе 500 мг 2 раза в сутки на фоне лечения ингибиторами протонной помпы и амоксициллин в дозе 1 г 2 раза в сутки на протяжении 10 дней.

• Клацид® в дозе 500 мг 3 раза в сутки на фоне лечения ингибиторами протонной помпы на протяжении 14 дней.

Подготовила Наталья Очеретяная

