

## АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Т.В. Марушко, д.м.н., профессор кафедры педиатрии № 2 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Ю.В. Марушко, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Рациональная антибиотикотерапия: роль азитромицина в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний у детей

**Наиболее частой патологией у детей являются заболевания респираторного тракта. Несмотря на значительные достижения в области лечения инфекционных заболеваний дыхательной системы, появляется все больше данных о росте микробной резистентности к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам, прежде всего β-лактамам. С другой стороны, в настоящее время активно исследуется роль атипичных возбудителей в развитии инфекционно-воспалительных процессов не только нижних, но и верхних дыхательных путей. Этим обусловлена необходимость пересмотра значения макролидов в лечении респираторных инфекций у детей.**

Как правило, острые респираторные инфекции вирусной этиологии не требуют антибактериального лечения. Однако затяжное течение вирусной инфекции нередко сопровождается присоединением вторичной бактериальной инфекции, в структуре которой в последнее время наблюдается рост атипичных возбудителей, таких как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (T.J. Marrie et al., 2012). Существенная (8-40%) доля случаев инфекционного поражения дыхательных путей обусловлена смешанной вирусно-бактериальной инфекцией. Вирусные инфекции дыхательной системы следует рассматривать как своеобразный проводник бактериальной инфекции и ведущий фактор риска развития пневмонии. У детей в возрасте от 0 до 6 мес частыми возбудителями пневмонии являются *Escherichia coli* и другая грамотрицательная кишечная флора, *Staphylococcus*; реже – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. В возрастной группе от 6 мес до 5 лет пневмония чаще всего (в 70-88% случаев) вызвана *S. pneumoniae*, до 10% – *H. influenzae* типа В. Атипичную пневмонию, вызванную

*M. pneumoniae*, диагностируют у 15% больных, *S. pneumoniae* – у 3-7%.

У детей в возрасте старше 5 лет наряду с *S. pneumoniae* (35-40%) преобладают атипичные возбудители – *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, которые выявляют в 23-50 и 15-30% случаев соответственно. Редкими возбудителями в этой возрастной группе являются *H. influenzae* типа В, *S. pyogenes* (распространяющийся лимфогенно из очага воспаления в миндалинах), *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, в очень редких случаях – *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом) (M. Woodhead, 2002; А.Г. Чучалин и соавт., 2010).

Частота респираторных инфекций, вызванных *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, редко превышает 10%, однако во время эпидемических вспышек может составлять от 25 до 50%. Недавние исследования показали, что IgM к *M. pneumoniae* выявляется у 3,6% детей в возрасте до 1 года, у 12,5% – 1-3 лет, у 19,2% – 3-6 лет и у 24,4% – 6-14 лет (L.Q. Ke et al., 2013). Наиболее часто эта инфекция регистрируется в летний и осенний периоды (19,18% случаев) по сравнению с другими сезонами (9,61%). Особенностью

*S. pneumoniae* та *M. pneumoniae* является их внутриклеточный характер паразитирования в организме человека. По мнению ряда исследователей, данные возбудители могут длительно персистировать в клетках респираторного эпителия, лимфоглоточном кольце, обуславливая затяжное течение респираторных инфекций, их хронизацию и обострение уже имеющихся хронических заболеваний респираторного тракта (J.T. Good et al., 2012). Так, в рандомизированном исследовании наблюдали основную (дети в возрасте от 1 года до 14 лет с рецидивирующими респираторными инфекциями, n=353) и контрольную (здоровые дети, n=208) группы. Атипичные возбудители выявлены у 54% участников основной группы и у 3,8% – контрольной.

По своему строению и микробным свойствам микоплазмы занимают промежуточное место между вирусами, бактериями и простейшими. Вместо клеточной стенки микоплазмы имеют трехслойную цитоплазматическую мембрану, которая обуславливает резистентность к различным агентам, в первую очередь к пенициллинам и другим β-лактамам (F. Cardinale et al., 2013).

*S. pneumoniae*, как и другие виды хламидий, характеризуется двухфазным циклом развития, который состоит из чередования функционально и морфологически разных форм – элементарных телец (им характерны низкая метаболическая активность, способность к инфицированию) и ретикулярных телец, которые обеспечивают внутриклеточное существование микроорганизма и его репродукцию (J.T. Korhonen et al., 2012). При попадании в респираторный тракт хламидии проникают внутрь клетки путем эндоцитоза, где происходит переход от элементарных телец к ретикулярным. После размножения ретикулярные тельца вновь превращаются в элементарные, разрушают клетку и выходят в межклеточное пространство, где в течение 72 ч инфицируют новые клетки. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о широкой распространенности хламидийной инфекции, однако пневмония развивается только у 1 из 10 инфицированных, у других больных признаки инфекции выражены незначительно или остаются недиагностированными (L.Q. Ke et al., 2012). В последнее время отмечается высокая частота респираторного хламидиоза у пациентов с бронхиальной астмой (25,9%), особенно в случае тяжелого ее течения (J.T. Good et al., 2012). У детей с рецидивирующим и хроническим бронхитом респираторный хламидиоз выявляется в 35% случаев (Т.В. Марушко, Л.К. Катасова, 2009). Важное клиническое значение имеет способность хламидий образовывать так называемые L-формы, которые не являются с помощью стандартных биологических тестов, малочувствительны к антибиотикам и позволяют длительно персистировать в организме хозяина при неблагоприятных условиях. Как *M. pneumoniae*, так и *S. pneumoniae* не чувствительны к β-лактамам антибиотикам, а также аминогликозидам, что затрудняет и значительно ограничивает выбор антибактериального средства в клинической практике.



Т.В. Марушко

Ю.В. Марушко

Учитывая вышеизложенные данные о росте удельного веса атипичных возбудителей в этиологической структуре респираторных инфекций, рациональным выбором остаются макролиды. Данная группа препаратов является «канальными» антибиотиками, т.е. активно накапливается в тканях респираторного тракта: лимфоидной ткани, околоносовых пазухах, легких и бронхиальном секрете в концентрациях, многократно превышающих минимальные подавляющие концентрации для чувствительных микроорганизмов. Содержание антибактериального средства в тканях после поступления в организм в десятки раз превышает его концентрацию в плазме крови. Одним из наиболее высокоэффективных и широко используемых антибактериальных средств является азитромицин. Данный препарат представляет собой 15-членный полусинтетический макролид-азалид, который, как и все макролиды, нарушает синтез белка рибосомами микробной клетки путем связывания с их 50S-субъединицами. Азитромицин устойчив в кислой среде желудка и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Связывание с белками плазмы крови зависит от концентрации азитромицина в крови и может варьировать от 7 до 51%. В тканях данный препарат локализуется преимущественно внутриклеточно, в основном в лизосомах альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов. По степени накопления в этих клетках азитромицин имеет преимущества перед всеми другими макролидами. Его захват из крови, интерстициальной жидкости и фибробластов осуществляют фагоцитарные клетки, таким образом препарат избирательно попадает в очаг бактериального воспаления. Концентрация антибиотика в них на 24-36% выше, чем в здоровых тканях. Биодоступность азитромицина составляет около 37%, период полувыведения – 35-54 ч, что позволяет применять его короткими курсами (3-5 дней). При этом содержание препарата превышает минимальную подавляющую концентрацию и после прекращения приема антибиотика. Так, у детей в возрасте от 2 до 8 лет, получивших 3-дневный курс азитромицина по поводу респираторной инфекции, концентрация препарата в миндалинах и аденоидах через 4 дня после завершения лечения более чем в 900 раз превышала таковую в сыворотке крови. У пациентов с рецидивирующим и хроническим тонзиллитом в течение 7 дней после прекращения приема азитромицина сохранялась высокая концентрация препарата в ткани миндалин. Азитромицин не оказывает выраженного подавляющего влияния на цитохром P450. Особенностью макролидов, отличающей данную группу препаратов от других антибактериальных средств, является их

**ОРМАКС**  
азитромицин

АЗИТРОМИЦИН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ ЛОР-ОРГАНІВ І ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ<sup>1</sup>

КАПСУЛИ ПО 2 КАПСУЛИ (250МГ) 1 РАЗ НА ДОБУ 3 ДНІ. ПОРОШОК ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ СУСПЕНЗІЇ ПО 10 МГ/МЛ МАСИ ТІЛА 1 РАЗ НА ДОБУ 3 ДНІ

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ормакс.  
2. О.О. Сторож, І.М. Фещенко, С.А. Сторожак. Ефективність та безпека препарату Ормакс у лікуванні гострого простого бронхіту у дітей раннього віку. Соціально-педіатричний журнал. 3(4):2012  
3. В.А. Стриж. Азитромицин: антибактеріальна активність, водорозчинність та клінічна ефективність. Здоров'я України. 3(304)2013. С.52

Інструкція для медичного застосування препарату Ормакс

Склад: 1 капсула містить 250 мг азитромицину; 5 мл суспензії містить 100 мг або 200 мг азитромицину (у формі дигідрату). Випускає форма: Капсули. Порошок для приготування суспензії. Фармацевтична група: Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди. Азитроліди. Код АТС J01FA10. **Клінічні характеристики.** Показання. Інфекції дихальних шляхів ГОР-органів, інфекції шкіри та м'язів тазових, інфекції, що передаються статевим шляхом. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до даної речовини. Будь-якого роду компоненти препарату або до інших макролідів антибіотиків. Складі застосовувати та діти. Капсули препаратів та суспензії застосовувати внутрішньо за 1 годину до або через 2 години після їжачого їжі. При інфекції шкіри та м'язів дихальних шляхів, ЛОР-органів, шкіри та м'язів тазових органів (крім інфекцій шкіри) Ормакс застосовують по 500 мг (2 капсули) або 10 мг/кг маси тіла 1 раз на добу протягом 3 днів. **Важливі ризики:** алергічні реакції; нудота, блювотка, діарея, нирковий запал та інші (більш рідко); порушення травлення; трансамінази; спазми скелетних м'язів; нистулювання; тремор; нервовість, запам'ятовування, сонливість. **Фармацевтичні властивості.** Антибіотик широкого спектру дії. Механізм дії: порушення синтезу білка рибосомами микробної клітини. **Фармакокінетика.** Після прийому препарату Ормакс в організмі людини відбувається швидке всмоктування. Максимальна концентрація досягається через 1-2 години після прийому. **Категорія вірусу.** За ризиком: **Важливо.** Стиль життя українсько-літської нації. «Сіріє Україна» 2002. м. Кишинев, стр. 608. р.ч.ч. 25. Р. А. МСД Україна № 11111010101, № 11111010101, № 11111010101 від 25.10.10. Повна інформація міститься в інструкції до медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

Наша турбота — Ваша думка

клінічно значимі неантибактеріальні ефекти. Так, у макролідів описано протівоспалительне, імуномодулююче, мукорегулююче діяння. Імуномодулюючий ефект азитромицину реалізується в двох фазах: в першій фазі відбувається стимуляція дегрануляції нейтрофілів і окислювального вибуха, активують захисні механізми організму, во другою (після ерадикації збудителя) — затримання синтезу і секреції провоспалительних (інтерлейкіни-1, 6 і 8) і посилення секреції протівоспалительних (інтерлейкіни-2, 4 і 10) цитокінів.

Азитромицин характеризується високою активністю в відношенні хламідій і мікоплазм, к нему чутливі  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus* spp., *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Brucella melitensis*, *H. pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Gardnerella vaginalis*, *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp. і *Peptostreptococcus* spp., *Legionella* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*. По порівнянню з іншими макролідами азитромицин проявляв схожу активність при інфекціях верхніх дихальних шляхів в відношенні *S. pneumoniae* і *S. pyogenes*, однак перевищував їх по активності в відношенні *H. influenzae*. По даним моніторингу антибіотикорезистентності, частота виділення стійких до азитромицину штамів не перевищує 6,2% для *S. pneumoniae* і 7% для *S. pyogenes*; штамів *H. influenzae*, стійких до азитромицину, не виявлено. Також не зареєстровано клінічно значимі резистентності до макролідів атипичних збудителів — мікоплазм, хламідій, легионел. Даний препарат має хорошу переносимість: частота розвитку нежелательних побічних реакцій не перевищує 9%. По результатам метааналізу, частота відмови препарату з-за поганої переносимості в різних дослідженнях не перевищала 0,8%. Аллергічні реакції при прийомі азитромицину зустрічаються у 1% пацієнтів (при лікуванні  $\beta$ -лактамами антибіотиками — у 4-10%), макроліди можна застосовувати у осіб з непереносимістю  $\beta$ -лактамов (С.В. Лукьянов, 2005).

При оцінці ефективності коротких курсів лікування азитромицином порівнянню з амоксициліном впродовж 10 днів була отримана порівнювана клінічна ефективність по результатам спостережень на базі 13 медичних центрів. Так, у дорослих пацієнтів з острым бронхітом або загостренням хронічного бронхіту порівнювалися ефективності двох режимів дозування: 5-денний курс азитромицину (500 мг в 1-е сутки, потім по 250 мг/сут впродовж 5 днів) і 3-денний курс азитромицину (500 мг/сут впродовж 3 днів). Паралельно порівнювали ефективність 10-денної терапії цефаклором і амоксициліном/клавуланатом. П'ятиденний курс лікування азитромицином був порівнюваним по ефективності з 10-денним курсом лікування цефаклором і амоксициліном/клавуланатом. При цьому азитромицин по результатам мікробіологічного дослідження перемавав цефаклор (елімінація *H. influenzae* відзначена у 94,5% пацієнтів, приймалих азитромицин, і у 61% хворих, отримувалих цефаклор) (І.П. Фомина, Л.Б. Смирнова, С.М. Юдин, 1996). У дітей в віці від 3 міс до 12 лет ( $n=118$ ) отримані порівнювані результати лікування вгнетливої пневмонії з використанням 3-денного курсу лікування азитромицином (10 мг/кг/сут) і 10-денного курсу лікування амоксициліном/клавуланатом. На 10-13-й день від початку терапії клінічне одужання відзначено у 91% пацієнтів в групі азитромицину і у 87% — в групі амоксициліну/клавуланата (G. Treadway, D. Pontani, 1996). При цьому, по даним метааналізу, частота неефективності при застосуванні коротких (менше 5 днів) курсів

лікування азитромицином і 7-10-денних курсів терапії амоксициліном не відрізняється, в той час як азитромицин викликає побічні явища достовірно рідше (на 19%), ніж амоксицилін (G.S. Takata, L.S. Chan, P. Shekelle et al., 2001).

Клінічний інтерес для лікарів-педіатрів також представляє ефективність азитромицину в відношенні збудителя коклюша. Показано (J.M. Langley et al., 2004), що азитромицин (10 мг/кг в 1-е сутки, потім 5 мг/кг впродовж 2-5 днів) був порівнюваним по ефективності з еритромицином (40 мг/кг/сут впродовж 10 днів). В обох групах була досягнута ерадикація збудителя при більшій частоті в групі азитромицину. В дослідженні S.I. Esposito і соавт. (2003;  $n=1706$ ) ефективність азитромицину в лікуванні рецидивуючих респіраторних інфекцій перемавала по ефективності симптоматичну терапію в поєднанні з  $\beta$ -лактамами антибіотиками.

Важке місце займає азитромицин в лікуванні суглобової патології, асоційованої з атипичними збудителями. Так, по різних даним, до 80% реактивних артритів у дітей асоційовані з хламідійною інфекцією (Е.Г. Чистякова, Е.С. Жолובה, 2003; H.R. Schumacher, 2002).

По порівнянню з еритромицином азитромицин виявився більш ефективним в відношенні елімінації хламідійної інфекції. Саніруючий ефект був досягнутий у 94% дітей в групі азитромицину, в той час як терапія еритромицином привела до елімінації хламідійної інфекції лише в 73% випадків. Назначення азитромицину дітям з реактивним артритом, асоційованим з хламідійною інфекцією, виявило більшу ефективність тривалих (10-14 днів) курсів застосування антибіотика порівнянню з короткими (3-5 днів). Ерадикація збудителя вдалося досягти при застосуванні азитромицину декількома курсами (3-4 курси) в режимі дозування 10 мг/кг в 1-е сутки, потім 5 мг/кг впродовж 7-10 днів. В поточний час досліджується доцільність внутрисуглобового застосування антибіотика (J. Hercogova et al., 1991; Л.Н. Мазанкова, Н.О. Ильина, 2008).

На ринку України представлений високо-ефективний і доступний по ціні вітчизняний препарат азитромицину Ормакс виробництва компанії «Сперко». Даний препарат виготовляється з оригінальної субстанції, виробленої в Хорватії, і випускається в двох лікарських формах: в формі капсул і порошку для приготування суспензії для перорального застосування. Суспензія Ормакс для дітей не містить барвників і має приємний кисло-сладкий смак. Препарат застосовується в дозі 10 мг/кг або по 2 капсули 1 р/сут за 1 ч до їди впродовж 3 днів.

Таким чином, інфекційне ураження респіраторного тракту у дітей займає лідерську позицію в структурі дитячої захворюваності. В останні роки відзначається тенденція до зростання частоти атипичних збудителів в етіологічній структурі респіраторної захворюваності, що обмежує вибір антибіотичних засобів. Група макролідів ефективна в відношенні широкого спектра типових збудителів респіраторних інфекцій у дітей, а також атипичних внутрішньоклітинних паразитів. Азитромицин є високо-ефективним 15-членним полусинтетичним макролідом, діючим на основні збудители захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів у дітей. Ефективність коротких курсів лікування азитромицином порівнювана з такою  $\beta$ -лактамних антибіотиків при найкращій частоті комплаєнсу.

Зручний режим дозування і приємні органолептичні властивості препарату Ормакс асоціюються з високою клінічною ефективністю і сприяють покращенню приверженості пацієнтів до лікування.

## В ноябре выйдет номер Medical Nature / «Природная медицина»<sup>®</sup>, посвященный вопросам здоровья семьи



Подписной индекс журнала —  
49292

Подписаться на журнал «Природная медицина»<sup>®</sup>  
можно в любом отделении «Укрпочты»