

# Современные подходы к назначению макролидов в педиатрической практике

**С**оздание и внедрение в клиническую практику антибактериальных препаратов (АБП) – одно из наиболее значимых достижений медицины, способствовавшее снижению летальности и увеличению продолжительности жизни человека. К сожалению, необоснованное использование антибиотиков в клинической практике способствует формированию резистентности патогенной микрофлоры и увеличению частоты нежелательных лекарственных реакций. По результатам анализа, проведенного General Practice Research Database (Великобритания), отсутствие показаний к назначению АБП у детей, страдающих респираторной патологией, выявлено в 70-80% случаев в Испании и Италии, в 60-65% – в США. В России, по данным В.К. Таточенко (2009), в педиатрической практике антибиотики необоснованно назначаются в 50% случаев.

В настоящее время антибактериальная терапия (АБТ) инфекционных заболеваний существенно осложняется резистентностью возбудителей к АБП. Сложившаяся ситуация имеет большое социально-экономическое значение и рассматривается как угроза национальной безопасности. При неэффективности стартовой АБТ клиницисты вынуждены использовать АБП второй и третьей линии, которые имеют более высокую стоимость, нередко характеризуются худшим профилем безопасности и не всегда доступны.

 Общеизвестной проблемой является рост устойчивости пневмококков к пенициллину и макролидам. Насколько высоки уровни антибиотикорезистентности основных патогенов в зависимости от региона?

В США от 28 до 35% штаммов пневмококка резистентны к макролидам, однако максимальное значение данного показателя зарегистрировано в Азиатском регионе. В РФ уровень резистентности основных респираторных патогенов в 1999–2009 гг. изучали в ходе многоцентровых проспективных исследований ПеГАС I, II и III. Согласно данным, полученным в рамках испытания ПеГАС III (2006–2009), частота выделения пневмококков, не чувствительных к пенициллину, не превышает 11%. Также остается невысокой резистентность *S. pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, не чувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляет 7,3%, к спирамицину – 6,3%. Кроме того, о преимущественной циркуляции природно-чувствительной популяции *S. pneumoniae* в РФ свидетельствуют низкие значения МПК<sub>50</sub> (0,015 мг/л).

По данным исследования ПеГАС III, в среднем в РФ частота выделения штаммов *S. pneumoniae*, не чувствительных к эритромицину и клиндамицину, составляет всего 4,6 и 4,5% соответственно. Таким образом, более 95% штаммов пневмококков, выделенных на территории РФ, чувствительны ко всем макролидам. Интересно, что ситуация с устойчивостью *S. pneumoniae* к макролидам является благоприятной во всех регионах РФ и не зависит от распространенности природно-резистентной популяции (от 9,1 до 25% не чувствительных к пенициллину изолятов). Среди детей всех возрастных групп показатели устойчивости штаммов *S. pneumoniae* к макролидам в 2-3 раза ниже, чем к пенициллину, и даже в наиболее проблемных возрастных группах (1-3 года и 3-7 лет) не превышают 10% (9,9 и 7,8% соответственно).

**?** Каковы основные клинические преимущества макролидов?

Макролиды остаются одними из наиболее часто назначаемых АБП в амбулаторной практике, занимая второе место по объему потребления после пенициллинов. Активность в отношении большинства респираторных патогенов, включая атипичных возбудителей, хорошая переносимость, наличие особых, неантимикробных свойств, характерных исключительно для препаратов этого класса, позволяют назначать их для терапии внебольничных бактериальных респираторных инфекций. Макролиды высокоэффективны при пероральном применении, что особенно важно в детском возрасте. Низкая токсичность представителей данной группы лекарственных средств позволяет использовать их для лечения детей всех возрастных групп.

Азитромицин, относящийся к 15-членным макролидам (азалидам), обладает высокой активностью в отношении грамположительных кокков, таких как *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, метициллин-чувствительных штаммов *S. aureus*. Из грамотрицательной флоры к азитромицину чувствительны *N. gonorrhoeae*, *H. ducreyi*, *M. catarrhalis*. Из всех макролидов азитромицин является наиболее активным в отношении *H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы. Он также способен воздействовать на *Campylobacter* spp., *B. pertussis*, *Bartonella* spp. В отличие от других макролидов азитромицин влияет на отдельные представители семейства *Enterobacteriaceae* (шигеллы, сальмонеллы). Кроме того,

он обладает высокой активностью в отношении внутриклеточных патогенов (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *L. pneumophila*). Концентрации азитромицина в тканях в десятки, а то и в сотни раз превышают сыровоточные уровни и сохраняются в течение длительного времени. Наиболее высокое накопление азитромицина наблюдается в миндалинах, аденоидах, бронхиальном секрете, слизистой оболочке бронхов, альвеолярной жидкости, экссудате среднего уха. В тканях азитромицин локализуется главным образом внутриклеточно, в основном в лизосомах альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов. По степени накопления в этих клетках азитромицин имеет преимущества перед другими макролидами.

Опыт использования азитромицина в педиатрии свидетельствует о его клинической эффективности при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов, особенно у часто болеющих детей и детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, а также в случае развития инфекций различной локализации, обусловленных внутриклеточными патогенами (хламидиями, микоплазмами, легионеллами).

 **Назначение АБП при острых респираторных инфекциях (ОРИ). В каких ситуациях использование данной терапевтической стратегии является рациональным?**

Общепризнано, что большинство случаев ОРИ, острого бронхита и ларинготрахеита вызваны вирусами и не требуют назначения антибиотиков. Однако в последнее время появляется все больше данных о роли атипичных возбудителей (*M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*) в этиологии этих инфекций, особенно у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии и у детей. Препаратами выбора при лечении инфекций, вызванных атипичными микроорганизмами, являются макролиды. S. Esposito и соавт. (2005) изучали роль *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* в развитии острых инфекций дыхательных путей у детей с рецидивирующими ОРИ, а также влияние АБТ на состояние пациентов при остром заболевании и частоту возникновения рецидивов. В исследовании приняли участие 353 ребенка в возрасте от 1 года до 14 лет, контрольную группу составили 208 здоровых детей. Обследуемые пациенты (1-я группа) получали азитромицин (10 мг/кг/сут 3 дня в неделю на протяжении 3 нед) в сочетании с симптоматической терапией, больным 2-й группы проводилось только симптоматическое лечение. Острую инфекцию, вызванную *M. pneumoniae* и/или *S. pneumoniae*, диагностировали на основании значительного нарастания титра специфических антител в парных сыворотках и/или обнаружения ДНК бактерии в назофарингеальном аспирате. Инфекции, вызванные атипичными возбудителями, были диагностированы у 54% больных и только у 3,8% здоровых детей ( $p < 0,0001$ ). Краткосрочный (на протяжении 1 мес) клинический эффект у пациентов, получавших азитромицин, отмечался значительно чаще, чем у детей, которым проводили только симптоматическую терапию, однако различия были статистически значимыми лишь в группе пациентов с инфекцией, вызванной атипичными возбудителями. В то же время длительный клинический эффект (на протяжении 6 мес) достоверно чаще регистрировался у детей, получавших азитромицин, независимо от возбудителя инфекции. Авторы полагают, что атипичные бактерии играют определенную роль в возникновении рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей, а длительная терапия азитромицином может значительно улучшить течение острого эпизода инфекции и уменьшить риск возникновения рецидивов.

 Согласно современным стандартам, при выборе АБП следует ориентироваться на данные доказательной медицины. Какие эффекты продемонстрировал азитромицин в рамках сравнительных клинических испытаний?

В исследовании, в котором участвовали 1706 детей в возрасте от 6 мес до 14 лет с рецидивирующими

инфекциями дыхательных путей (до 8 эпизодов в год у детей в возрасте до 3 лет и до 6 эпизодов в год у детей старше 3 лет), применение макролидов независимо от возраста и клинического диагноза обеспечивало более выраженный краткосрочный и долговременный клинический эффекты, чем назначение  $\beta$ -лактамов.

Клиническая эффективность азитромицина при острых средних отитах сопоставима с таковой амоксициллина, амоксициллина/клавуланата, цефалоспоринов II поколения, притом что его преимуществами являются высокая биодоступность, способность сохранять высокие концентрации в очаге воспаления на протяжении 5-7 дней после завершения лечения.

У пациентов с острыми тонзиллофарингитами при назначении азитромицина отмечается более быстрое исчезновение клинических симптомов и улучшение общего состояния, чем при применении пенициллинов. Фармакоэкономический анализ свидетельствует о преимуществах азитромицина, применяемого при тонзиллофарингитах в течение 3 дней, по сравнению с 10-дневным курсом рокситромицина.

 Какие свойства азитромицина обеспечивают высокую результативность его использования в лечении бактериальных инфекций нижних отделов дыхательных путей?

## Применение азитромицина при инфекциях нижних отделов респираторного тракта, таких как бронхиты

[illegible]

и внебольничные пневмонии, основано, во-первых, на его способности создавать высокие и длительно сохраняющиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистой оболочке бронхов, легочной ткани и альвеолярной жидкости, а во-вторых, на высокой активности антибиотика в отношении как классических (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*), так и атипичных респираторных патогенов (*Chlamydophila* spp., *M. pneumoniae*, *Legionella* spp.).

Высокая эффективность азитромицина у больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей подтверждена результатами многочисленных контролируемых клинических исследований, причем не выявлено достоверной разницы при сравнении азитромицина с пероральными пенициллинами и цефалоспорины. Азитромицин, назначаемый преимущественно в течение 3 (реже 5) дней, при бронхитах и внебольничных пневмониях как по клинической (82-98%), так и по бактериологической (52-100%) эффективности не уступает эритромицину, кларитромицину, рокситромицину, амоксициллину, амоксицилину/клавуланату и цефаклору, длительность применения которых при данных инфекциях составляет 7-10 дней. При применении азитромицина отмечены более быстрая нормализация температуры тела, исчезновение лейкоцитоза и субъективное улучшение самочувствия.

Эффективность использования азитромицина (препарата Ормакс) в педиатрической практике доказана клиническими испытаниями. В настоящее время показания к применению данного препарата включают лечение внебольничных инфекций дыхательных путей. У детей с отягощенным аллергическим анамнезом Ормакс может рассматриваться как препарат выбора в терапии заболеваний дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей.

Список литературы находится в редакции.

Підготувала **Галина Бут**