Н.В. Хайтович, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Применение макролидов у детей с респираторными инфекциями

Н.В. Хайтович

Острые респираторные заболевания занимают первое место среди всех болезней у детей и взрослых по частоте и эпидемической распространенности. За последние годы произошли значительные изменения в структуре респираторных инфекций, в том числе за счет повышения роли внутриклеточных возбудителей – хламидий и микоплазм, вирусов группы герпеса, других возбудителей – легионелл, бокавирусов, что требует пересмотра подходов в антибактеральной терапии и объясняет большой интерес к макролидным антибиотикам.

История макролидов началась в 1952 г., когда из образцов почвы филиппинского острова Paray был получен первый природный антибиотик этой группы – эритромицин (метаболит Streptomyces erythreus).

Низкая биодоступность эритромицина при приеме внутрь, большое количество нежелательных явлений и быстрая элиминация, требующая частого повторного приема препарата, с одной стороны, и осознание клинического значения в патологии человека таких возбудителей, как Legionella spp., Mycoplasma spp., Chlamydophila spp., Campylobacter spp. и других внутриклеточных патогенов – с другой, послужили толчком к созданию новых препаратов с более высокой кислотоустойчивостью, биодоступностью, привлекательным профилем безопасности и широким спектром антимикробного действия. В 1981 г. исследовательская группа фармацевтической компании Pliva (Хорватия) путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо эритромицина между 9-м и 10-м атомами углерода синтезировала новый антибиотик, отнесенный к группе полусинтетических 15-членных макролидных антибиотиков – азалидов, в которой азитромицин до настоящего времени остается единственным представителем.

Интенсивное изучение макролидов происходило в 90-е годы прошлого века, когда были разработаны и внедрены в клиническую практику многие новые препараты с улучшенными микробиологическими и фармакокинетическими свойствами. Так называемые новые макролиды хорошо проникают в органы и ткани, создавая высокие концентрации в клетках. Благодаря высокой эффективности стало возможным уменьшение кратности их приема и в ряде случаев сокращение продолжительности лечения, что повышает приверженность к терапии.

По происхождению макролиды подразделяются на природные, полусинтетические и пролекарства. Основу всех макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от числа атомов углерода макролидные антибиотики подразделяются на 14-членные (природные – эритромицин, олеандомицин; полусинтетические – кларитромицин, рокситромицин, диритромицин), 15-членные (азалиды, так как в их кольцо включен атом азота; азитромицин – полусинтетический препарат) и 16-членные (природные – спирамицин, джозамицин, мидекамицин; полусинтетические – рокитамицин, мидекамицина ацетат). Пролекарства представляют собой эфиры, соли и соли эфиров природных макролидов, характеризующиеся большей кислотоустойчивостью и, соответственно, более высокой биодоступностью при приеме внутрь по сравнению с исходными продуктами, выпускаемыми в виде оснований.

Целенаправленные исследования позволили уточнить некоторые элементы механизма антибактериального действия, закономерности развития резистентности микрофлоры, усовершенствовать методы определения ее чувствительности к макролидам. Выявлены такие важные в практическом отношении свойства, как активность в субингибирующих концентрациях, при длительном воздействии на возбудителя – влияние на функции нейтрофилов, иммунотропное и противовоспалительное действие.

Антимикробное действие макролидов обусловлено нарушением синтеза белка на этапе трансляции в клетках чувствительных микроорганизмов. Молекула макролида способна обратимо связываться с каталитическим пептидилтрансферазным центром (P-site) рибосомальной 50S-субъединицы и вызывать отщепление комплекса пептидил-тРНК (представляющего собой растущую пептидную цепь) от рибосомы. При этом нарушается цикличность последовательного присоединения пептидной цепи к пептидилтрансферазному центру (P-site) и акцепторному аминоацил-тРНК-центру (A-site) 50S-субъединицы, то есть ингибируются реакции транслокации и транспептидации. В результате приостанавливается процесс формирования и наращивания пептидной цепи. 14- и 16-членные макролиды отличаются особенностями связывания с различными доменами пептидилтрансферазного центра: 14-членные препараты блокируют только II и III домены, в то время как 16-членные влияют на I, II и III домены, что повышает их эффективность, процессы переноса и подключения аминокислот в пептидной цепи, которая строится.

Характер антимикробного действия макролидов обычно является бактериостатическим. Тем не менее в определенной степени он зависит от концентрации антибиотика в очаге инфекции, вида микроорганизма, фазы его развития и степени микробной обсемененности. В высоких концентрациях (в 2-4 раза превышающих минимальную подавляющую концентрацию – МПК) и особенно в отношении тех микроорганизмов, которые находятся в фазе роста, макролиды могут оказывать бактерицидное действие. Подобным образом они действуют на β-гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, менингококк, возбудителей коклюша и дифтерии. В то же время против золотистого стафилококка макролиды в большинстве случаев проявляют бактериостатический эффект.

Эритромицин, являющийся золотым стандартом среди антибиотиков класса макролидов, обладает высокой активностью прежде всего против грамположительных кокков, таких как β-гемолитический стрептококк группы А (Streptococcus pyogenes), пневмококк (Streptococcus pneumoniae), золотистый стафилококк (Staphylococcus aureus), исключая метициллинорезистентные штаммы последнего. Кроме того, он хорошо действует на возбудителя коклюша (Bordetella pertussis), дифтерийную палочку (Corynebacterium diphtheriae), моракселлу (Moraxella catarrhalis), легионеллы (Legionella spp.), кампилобактеры (Campylobacter spp.), листерии (Listeria spp.), хламидии (Chlamydia trachomatis, Chlamydophila pneumoniae), микоплазмы (Mycoplasma pneumoniae), уреаплазмы (Ureaplasma urealyticum).

Эритромицин умеренно активен против гемофильной палочки (Haemophilus influenzae), боррелий (Borrelia burgdorferi) и некоторых бактероидов, включая Bacteroides fragilis. В то же время он практически не действует на грамотрицательные бактерии семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp. и Acinetobacter spp., поскольку не проникает через оболочку клеток этих микроорганизмов. Другие макролиды, имея в целом сходство по спектру и выраженности антимикробной активности с эритромицином, обладают некоторыми отличительными особенностями. С практической точки зрения представляет интерес сопоставление их эффекта в отношении следующих категорий микроорганизмов:

- активность против быстро размножающихся пиогенных кокков, чувствительных, как правило, к β-лактамным антибиотикам (особенно бензилпенициллину) и эритромицину: стафилококков, стрептококков, энтерококков, гонококков и анаэробных кокков;
- действенность по тоношению к грамотрицательным бактериям, резистентным к бензилпенициллину и эритромицину, таким как Enterobacteriaceae и Pseudomonas spp.; к этой категории также может быть отнесен H. influenzae (поскольку вопрос о его чувствительности к эритромицину остается дискутабельным), а также грамотрицательные анаэробы;
- активность против внутриклеточных возбудителей, вызывающих инфекции, при которых традиционно назначаются эритромицин или тетрациклины: Chlamydia spp., Mycoplasma spp., U. urealyticum, Campylobacter spp., Legionella spp.;
- действенность по отношению микроорганизмов, борьба с которыми с помощью антибактериальных препаратов остается затруднительной, и поэтому есть все основания оценить эффект новых макролидов; представителями такой микрофлоры являются токсоплазмы (Toxoplasma gondii) и атипичные микобактерии;
- активность против микроорганизмов, не входящих ни в одну из перечисленных групп.

Азитромицин в терапевтических концентрациях оказывает бактерицидное действие на S. pyogenes, H. influenzae, M. catarrhalis, пневмококк, в том числе эритромицинрезистентные штаммы.

Высокая активность азитромицина в отношении H. influenzae по сравнению с большинством других макролидов позволяет расширить показания к его применению. Азитромицин также используется при таких заболеваниях, как коклюш, скарлатина, инфекции кожи и дерматозы, кишечные инфекции. Широкое применение азитромицина можно объяснить активностью в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных кокков. Однако наибольшую популярность азитромицин получил в связи с активностью в отношении внутриклеточных патогенов (C. trachomatis, C. pneumoniae, M. pneumoniae, Mycoplasma hominis, U. urealyticum, Legionella pneumophila), простейших (Toxoplasma gondii), спирохет (Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi), риккетсий.

Азитромицин обладает выраженным постантибиотическим эффектом – персистирующим ингибированием микроорганизмов: противоинфекционное действие 1 г азитромицина проявляется в срок до 7 дней. Во время фазы постантибиотического действия микроорганизмы становятся более чувствительными к повреждающему действию лейкоцитов.

Таким образом, макролиды целесообразно применять не только при внутриклеточных инфекциях (хламидийной, микоплазменной, токсоплазменной и т.д.). К ним высокочувствительны стрептококки, пневмококки, стафилококки, хламидии, микоплазмы, легионеллы, гонококки; умеренно чувствительны энтерококки, Helicobacter pylori, боррелии, микобактерии (кроме Mycobacterium tuberculosis), токсоплазма, анаэробы; гемофильная палочка к большинству препаратов слабочувствительна. Устойчивы к макролидам метициллинрезистентные стафилококки, Enterococcus faecium, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter.

Неионизированная структура макролидов обеспечивает их высокое накопление в клетках, поэтому использовать его при лечении бактериемий неэффективно.

Еще одним положительным феноменом, описанным в последние годы, следует считать иммуномодулирующий эффект макролидов.

Иммуномодулирующие свойства у азитромицина выражены меньше, чем у других макролидов, однако по степени влияния на фагоцитоз и киллинг нейтрофилов против хламидий азитромицину нет равных. Следует отметить супрессорное влияние на продукцию токсинов бактериальными агентами, что резко снижает уровень повреждения, а также уменьшение образования биопленки. Кроме того, азитромицин угнетает секрецию воспалительных цитокинов (ИЛ-3, 5, 8, ФНО) Т-лимфоцитами и моноцитами, что способствует повышению уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10). Азитромицин увеличивает эндогенную продукцию глюкокортикоидов, снижение активности глутатион-S-трансферазы, что позволяет предположить наличие у данного препарата антиоксидантных свойств (рис.).

Цитопротекторное действие позволяет эпителию противостоять прямому повреждающему влиянию микробов и цитокинов. Косвенные эффекты направлены на ингибирование одного или более из синтезированных и высвобожденных или активированных бактериальных токсинов или медиаторов воспалительных реакций.

Появляются сообщения об уменьшении выраженности бронхиальной обструкции, снижении секреции слизи

Продолжение на стр. 42.

Н.В. Хайтович, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Применение макролидов у детей с респираторными инфекциями

Продолжение. Начало на стр. 41.

бокаловидными клетками и усилении мукоцилиарного клиренса при использовании макролидов, что может играть дополнительную, помимо антибактериальной, роль у больных с неспецифическими заболеваниями легких.

Макролиды обладают уникальной способностью к концентрации в тканях и очагах воспаления, причем активность макролидов in vivo нередко бывает выше, чем in vitro. Будучи слабыми основаниями, макролиды проявляют большую активность в щелочной среде (pH 5,5-8,5), так как при этом они меньше ионизируются и лучше проникают внутрь микробной клетки. В кислой среде их активность резко снижается. Наиболее интенсивно они накапливаются в миндалинах, лимфоузлах, легких, плевральной жидкости.

На примере азитромицина рассмотрим особенности фармакокинетики макролидов. Азитромицин быстро абсорбируется из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде. После приема внутрь азитромицина в дозе 500 мг C_{max} в плазме крови достигается через 2,5-2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Длительность сывороточного и тканевого T1/2 превышает 4 дня. Основные места создания высоких и стабильных концентраций азитромицина – ткань легкого, бронхиальный секрет, пазухи носа, миндалины, среднее ухо, простата, почки и моча. Было показано, что после приема 500 мг через 12 ч концентрация препарата в небных миндалинах достигала 3,6±0,5 мкг/мл, что в 14 раз превышало концентрацию азитромицина в сыворотке крови, к тому же концентрация препарата в миндалинах в 30 раз превышала МПК для S. pyogenes – основного возбудителя тонзиллофарингита. При приеме той же дозы в слизистой бронхов концентрация азитромицина превышает сывороточную в 200 раз, а в бронхоальвеолярном секрете – в 80 раз.

Макрофаги, содержащие азитромицин, транспортируют его непосредственно в очаг инфекционного воспаления. Процесс диффузии в макрофаги рокситромицина и кларитромицина занимает 15-20 мин, азитромицина – до 24 ч, но при этом его максимальная концентрация в клетках сохраняется гораздо дольше – около 48 ч. Таким образом, азитромицин селективно распределяется в очагах инфекции и коррелирует со степенью нейтрофильного воспаления. Создание высоких концентраций в тканях и длительный T1/2 обусловлены невысоким

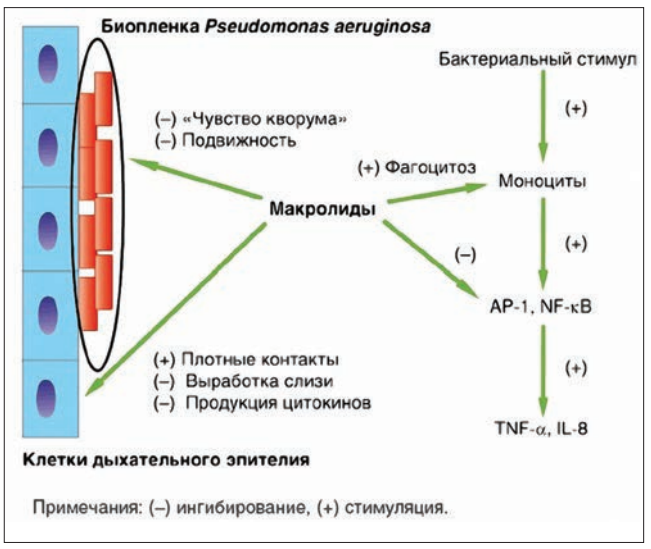

Рис. Механизм противовоспалительного влияния макролидов

связыванием азитромицина с белками плазмы крови (от 37 до 50%), а также его способностью проникать в клетки и концентрироваться в среде с низким pH, характерным для воспалительного очага инфекции.

Экскреция азитромицина происходит через печень, где его концентрация в 20 раз больше, чем в плазме, но еще большая концентрация обнаруживается в желчи – до 100 раз выше значений в сыворотке. У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью и у пожилых больных фармакокинетика значительно не меняется, что делает возможным использовать данный препарат без видимых опасений. По способности проникать через гистогематические барьеры (кроме гематоэнцефалического) азитромицин превосходит β-лактамы и аминогликозиды.

Необходимо учитывать, что связывание с 50S-субъединицами рибосом характерно также для таких антибиотиков, как линкосамиды, стрептограмины и хлорамфеникол. Несмотря на то что по особенностям связывания с доменами пептидилтрансферазного центра данные антибиотики отличаются от макролидов, при одновременном назначении между ними возможна конкуренция и ослабление антимикробного эффекта.

Комбинация макролидов с другими антибиотиками (в частности β-лактамными, а также фторхинолонами, аминогликозидами, рифампицином) может обеспечить синергичное или аддитивное действие. У азитромицина по сравнению с другими макролидами слабо выражено ингибирующее влияние на изофермент цитохрома P450 3A4, что делает возможным его применение с лекарственными препаратами, метаболизм которых происходит этим же путем (теофиллин, варфарин, карбамазепин, циклоспорин, эрготамин, метилпреднизолон). В то же время имеются данные о взаимодействии азитромицина с дигитоксином, концентрация которого может повышаться и создавать угрозу гликозидной интоксикации. Не рекомендуется сочетание с терфенадином, астемизолом и цизапридом ввиду опасности развития тяжелых нарушений сердечного ритма, обусловленных удлинением интервала QT, однако достоверные свидетельства по этому поводу также отсутствуют. Азитромицин не взаимодействует с рифабутином, поэтому его можно использовать для профилактики и лечения инфекций Mycobacterium avium у больных СПИДом.

Несомненным достоинством макролидов является хороший профиль безопасности, что существенно отличает их, например, от тетрациклинов, также хорошо проникающих внутрь клеток.

Наиболее часто описываемый побочный эффект макролидов – гастроинтестинальные жалобы, отчасти связанные со стимуляцией мотилиновых рецепторов. В отличие от других макролидов, у азитромицина практически отсутствует влияние на мотилиновые рецепторы. Аллергические реакции встречаются крайне редко (менее 1 случая на 1 млн больных), и поэтому макролиды являются альтернативой при аллергии на пенициллины и цефалоспорины. Гепатотоксическое действие проявляется повышением уровня печеночных ферментов, редко – развитием холестатического гепатита, причем среди макролидов азитромицин обладает наименьшей гепатотоксичностью. Зарегистрированы случаи необратимой тугоухости, связанной с применением азитромицина.

Широкое использование макролидов неизбежно привело к повышению устойчивости, особенно среди штаммов S. pneumoniae и S. pyogenes. Исследование PROTEK (2002 г.) показало, что распространенность эритромицинрезистентного пневмококка составила 31,5%, а резистентность к макролидам в разных странах колебалась от 12 до 36,6% (Великобритания и Испания), иногда – и до 58,1% (Франция). Также было показано практически трехкратное увеличение резистентности пневмококка в Великобритании в течение двух лет – с 1996 по 1998 год (с 4,6 до 15% соответственно). Длительная персистенция азитромицина в организме в низких концентрациях, которые не способны подавлять рост микроорганизмов, может вызвать мутации, также способствующие развитию резистентности.

В наше время макролидные антибиотики часто назначаются при внебольничных респираторных инфекциях, вызванных грамположительными бактериями и атипичными возбудителями.

В частности, только макролиды в современных руководствах предложены в качестве эмпирической терапии вероятно атипичных случаев пневмонии у детей (табл.). Макролиды могут при этом использоваться и в комплексе с β-лактамными антибиотиками, если нельзя исключить атипичную пневмонию у детей старше 5 лет.

При остром риносинусите макролиды не рекомендуются. В случае показаний к антибактериальному лечению детей с острым средним отитом при наличии анафилактоидных реакций на пенициллины или цефалоспорины в начальной терапии может использоваться азитромицин или кларитромицин. При лечении стрептококкового тонзиллофарингита у подростков и взрослых кларитромицин при однократном приеме в течение 5 дней выявлял такую же эффективность, как феноксиметилпенициллин 3 раза в день 10 дней. Поэтому макролиды (в частности, азитромицин и кларитромицин) рассматриваются как альтернативные препараты для эрадикации β-гемолитического стрептококка. Джозамицин (16-членный макролид) активно применяется при заболеваниях ЛОР-органов (при ангине, в том числе стрептококковой), скарлатине, отитах, синуситах, инфекциях нижних дыхательных путей – бронхитах, пневмонии, обусловленной внутриклеточными возбудителями, коклюше.

Таким образом, макролидные антибиотики в педиатрии рассматриваются как альтернативные препараты при лечении острого среднего отита, фаринготонзиллита и как единственно возможная группа препаратов при лечении атипичной пневмонии.

Таблица. Эмпирическая терапия при негоспитальной пневмонии у детей

Место помощи, возраст	Эмпирическая терапия		
	Вероятно бактериальная пневмония	Вероятно атипичная пневмония	Вероятно гриппозная пневмония
Амбулаторно			
Возраст <5 лет	Амоксициллин, орально (90 мг/кг/сут в 2 приема) Альтернатива: амоксициллин/клавуланат (компонент амоксициллина 90 мг/кг/сут в 2 приема)	Азитромицин перорально (10 мг/кг в первый день, затем 5 мг/кг/сут один раз в день во 2-5-й дни). Альтернатива: перорально кларитромицин (15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 7-14 дней) или эритромицин (40 мг/кг/сут в 4 приема)	Озелтамивир
≥5 лет	Амоксициллин перорально (45 мг/кг/сут в 2-3 приема) у детей, которые не имеют клинических, лабораторных и рентгенографических доказательств того, что это не атипичная негоспитальная пневмония, макролиды могут быть добавлены к β-лактамным антибиотикам. Альтернатива: амоксициллин/клавуланат (компонент амоксициллина 45 мг/кг/сут в 2-3 приема)	Азитромицин перорально (10 мг/кг в первый день (максимально 500 мг), затем 5 мг/кг/сут один раз в сутки во 2-5-й дни (максимально 250 мг). Альтернатива: кларитромицин перорально 15 мг/кг/сут в 2 приема (максимально 1 г/сут); эритромицин, доксициклин для детей >7 лет	Озелтамивир или занамивир (для детей 7 лет и старше). Альтернатива: перамивир, озелтамивир и занамивир (в/в) находятся в стадии клинических исследований у детей
В стационаре			
Для полностью привитых конъюгированными вакцинами от H. influenzae типа B и S. pneumoniae локальная резистентность к пенициллину инвазивных штаммов пневмококка	Ампициллин. Альтернатива: цефтриаксон или цефотаксим; добавить ванкомицин или клиндамицин при подозрении на негоспитальный метициллинрезистентный S. aureus (CA-MRSA)	Азитромицин (в дополнение к β-лактамным антибиотикам, если диагноз атипичной пневмонии вызывает сомнение). Альтернатива: кларитромицин или эритромицин, доксициклин для детей >7 лет; левофлоксацин для детей, достигших зрелости, или при непереносимости макролидов	Озелтамивир или занамивир (для детей в возрасте 7 лет). Альтернатива: перамивир, озелтамивир и занамивир (в/в) находятся в стадии клинических исследований у детей
Не полностью привиты от H. influenzae типа B и S. pneumoniae; локальная резистентность к пенициллину инвазивных штаммов пневмококка значительная	Цефтриаксон или цефотаксим; добавить ванкомицин или клиндамицин при подозрении на CA-MRSA. Альтернатива: левофлоксацин; добавить ванкомицин или клиндамицин при подозрении на CA-MRSA	Азитромицин (в дополнение к β-лактамным антибиотикам, если диагноз атипичной пневмонии вызывает сомнение). Альтернатива: кларитромицин или эритромицин, доксициклин для детей >7 лет; левофлоксацин для детей, достигших зрелости, или при непереносимости макролидов	